



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

11261

1a
2a

**" EFECTO DE LA INYECCION UNILATERAL DE XILOCAINA EN EL GLOBO
PALIDO DE RATAS SOBRE LA CONSOLIDACION Y RETENCION DE UNA
TAREA DE PREVENCION PASIVA"**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA
EN CIENCIAS BIOMEDICAS AREA: FISILOGIA**

PRESENTA

MARITZA VERONICA GARCIA MONTAÑEZ

**TUTOR: DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

FEBRERO DE 1994.

**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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Agradezco particularmente al DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA, su dirección científica, apoyo y profesionalismo, los cuales hicieron posible la realización de esta tesis. Realmente es un profesor amigo. El me recuerda que:

"LA PALABRA ENSEÑA Y EL EJEMPLO ARRASTRA"

De manera muy especial quiero agradecer y hacer patente la tan académica revisión que hizo de este trabajo el DR. MANUEL SALAS ALVARADO, maestro sinodal, quien se esmeró en corregir, sugerir y comentar hasta el más mínimo detalle. El me hace recordar:

**"CUANDO ENCUENTRES A LA ORILLA DEL MAR A ALGUIEN CON HAMBRE,
NO LE REGALES UN PEZ, ENSEÑALE A PESCAR"**

Agradezco a los maestros sinodales:

**DR. LEON CINTRA M.
DRA. MARIA CORSI CABRERA
DR. RAFAEL SOLANA FIGUEROA**

por su animosa y responsable revisión del informe, así como sus valiosísimas sugerencias.

Indudablemente quiero agradecer a mis hijos NEYDI SAGNITE, JAIL IXEL, ZAZILHA LOTS Y ARTURO ALBERTO por su paciencia amorosa, entusiasmo y esa actitud tan potencial de esperanza y libertad que me contagian. Pensar en ellos, es evocar:

**"CADA QUIEN ES RESPONSABLE PARA SIEMPRE DE AQUELLO QUE HA
CULTIVADO"**

INDICE

	Página
1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1 Condicionamiento de prevención pasiva	5
2.2 Globo Pálido	21
2.2.1 Histología	21
2.2.2 Tipos de sinapsis	24
2.2.3 Neurotransmisores	26
2.2.4 Aferencias y eferencias	34
2.2.5 Mediadores químicos en la vía núcleo caudado-globo pálido-sustancia negra	38
2.2.6 Fisiología	44
3. Lateralización de funciones	68
4. Planteamiento del problema e Hipótesis de trabajo	77
5. Método	82
6. Resultados	89
7. Esquemas, Gráficas y Figuras	93
8. Discusión	101
9. Conclusiones	109
10. Bibliografía	110
11. Apéndices	123
11.1. Apéndice I. Psicofisiología del aprendizaje y la memoria	124
11.2. Apéndice II. Ganglios de la Base	140
11.3. Apéndice III. Abreviaturas utilizadas en el texto	163

1. RESUMEN

Con fundamento en los datos obtenidos en el trabajo experimental de esta tesis, y en los referidos en la revisión de la literatura pertinente, podemos concluir que:

a). La lesión reversible del GP, inducida inmediatamente después del entrenamiento de prevención pasiva no interfiere con el proceso de consolidación de la memoria.

b). La lesión reversible del GP, inducida antes de la prueba de retención de un entrenamiento de prevención pasiva produce una deficiencia significativa en la ejecución de dicha tarea.

c). La lesión reversible del GP, inducida tanto antes del entrenamiento de prevención pasiva como antes de medir su retención produce una deficiencia significativa en la ejecución de dicha tarea.

d). Por lo anterior, en el caso de la prevención pasiva, el GP es una estructura que no interviene en el proceso de consolidación de la memoria, pero que es indispensable para la manifestación conductual de la información almacenada. En otras palabras, proponemos que el GP forma parte de un sistema eferente encargado de la ejecución de respuestas condicionadas.

2. INTRODUCCION

2.1 CONDICIONAMIENTO DE PREVENCIÓN PASIVA

Dado que en este trabajo experimental, el tipo de aprendizaje utilizado fue un condicionamiento operante llamado prevención pasiva o evitación pasiva, describiré de manera elemental los conceptos más relevantes implicados en este paradigma de aprendizaje.

CONDICIONAMIENTO INSTRUMENTAL U OPERANTE

El condicionamiento instrumental u operante se refiere a un proceso en el cual se modifica o altera la frecuencia con que está ocurriendo una determinada conducta, debido a las consecuencias que resultan de ésta. Se le llama condicionamiento instrumental u operante, porque el sujeto que aprende algo necesariamente tiene que operar en su medio ambiente de alguna forma para obtener un reforzador o evitar un estímulo aversivo. Los reforzadores que recibe el sujeto son comunmente dependientes y consecuentes a la emisión de sus respuestas.

Existen dos tipos de reforzadores: positivo y negativo. El positivo es aquel que al presentarse en una situación aumenta la probabilidad de ocurrencia de una respuesta. Por ejemplo, la comida, el agua, etc., que pueden ser obtenidos por sujetos hambrientos, sedientos, etc. El reforzador negativo es aquel que al ser sustraído de una situación, aumenta la probabilidad de ocurrencia de una respuesta. Por ejemplo, la evitación de un choque eléctrico o de cualquier estímulo nociceptivo. El castigo en cambio, consiste en la presentación de una situación nociva o la ausencia de una situación recompensante. Este,

frecuentemente, se utiliza con el propósito, no de aumentar la frecuencia de respuestas (traducido en la mayoría de los libros como "tasa" de respuestas) como sucede con el reforzador negativo, sino de disminuirla, ya que en el castigo las respuestas van seguidas de la aplicación de un estímulo aversivo para el sujeto.

Se ha mencionado que en este tipo de condicionamiento, el sujeto tiene que operar de alguna forma en su medio ambiente para obtener algo. Una operante es una respuesta que no está asociada originalmente con un estímulo específico, y que se define por sus efectos sobre el ambiente.

CONTROL AVERSIVO

Existen dos paradigmas en los cuales los estímulos aversivos incrementan la probabilidad de ocurrencia de una determinada respuesta: el escape y la prevención (este último también traducido como evitación).

ESCAPE: En este caso la respuesta de un organismo elimina un estímulo aversivo (E.A.), después de que éste se ha iniciado. El sujeto no puede evitar la aparición del E.A., sólo escapar de él.

Esta respuesta se adquiere de la siguiente manera: cuando a un organismo se le presenta por primera vez un E.A., ocasiona que el sujeto ejecute una gran cantidad de respuestas; cuando ocasionalmente produce la respuesta que se está estudiando (operante), se le refuerza inmediatamente con la terminación del E.A. En los ensayos consecutivos en los que se presente el estímulo aversivo, la respuesta reforzada tenderá a ocurrir más

pronto. La frecuencia de respuestas mantenida por el escape está en función de la intensidad del E.A.

PREVENCIÓN O EVITACION: A través de este procedimiento, el organismo aprende a evitar un E.A. Dentro de este tipo de condicionamiento existen dos paradigmas diferentes: prevención activa y prevención pasiva.

En el condicionamiento de prevención activa, se le enseña al animal a ejecutar una respuesta para evitar un E.A. En el de prevención pasiva se le enseña al animal a dejar de hacer algo, para evitar el E.A.

O sea que en el condicionamiento de prevención activa, el sujeto tiene que responder de una manera específica, tal como presionar una palanca, brincar un obstáculo, moverse de un compartimiento a otro, etc. Y en cambio en la prevención pasiva, se requiere que el sujeto no responda, ésto es, que inhiba la respuesta dada normalmente (la dada al inicio) en la situación de prueba con el fin de evitar al E.A. (33).

Resumiendo y de acuerdo con Catania (14), la probabilidad de una repuesta puede ser modificada por sus consecuencias. De hecho, es esta característica de las respuestas la que define a la conducta operante. En un programa donde se apliquen reforzadores positivos, la respuesta producirá un estímulo, con lo cual esta respuesta se hace más probable. Las posibles consecuencias de las respuestas, sin embargo, no están limitadas a la producción de estímulos ni consisten necesariamente en un incremento de su probabilidad modificada. Una respuesta puede terminar o posponer un estímulo, y tal es el caso cuando una rata

evita o escapa de un choque oprimiendo una palanca; las consecuencias de una repuesta pueden hacer que ésta sea menos probable, como cuando se castiga a la rata con un choque por oprimir una palanca.

Los dos ejemplos anteriores ilustran dos clases principales de procedimientos relacionados por el hecho de que ambos se valen del mismo estímulo: el choque eléctrico. Un estímulo efectivo para mantener la respuesta de escape o evitación también puede ser efectivo como castigo. A este tipo de estímulo suele llamársele estímulo aversivo.

Los estímulos aversivos pueden ser primarios o condicionados. Los E.A. condicionados adquieren sus propiedades aversivas cuando se les asocia con E.A. primarios y pueden intervenir en procedimientos de escape, evitación o castigo. También intervienen en otra clase de procedimientos de control aversivo relacionados con un fenómeno que recibe varios nombres, a saber, ansiedad, respuesta emocional condicionada o supresión condicionada. En los procedimientos en que interviene la ansiedad, los estímulos que siempre preceden a los E.A. primarios pueden llegar a perturbar la conducta mantenida por reforzamiento, aun cuando la respuesta no produzca ni E.A. condicionados ni E.A. primarios.

El escape y la evitación han estado estrechamente relacionados durante la evolución de la experimentación acerca de la evitación. En los procedimientos de evitación que emplean ensayos diferentes se presentan sucesivamente dos estímulos, uno neutral (a veces llamado estímulo de aviso) y otro aversivo. Si la respuesta ocurre en presencia del estímulo de aviso, se

suspende éste y el E.A. no se presenta durante ese ensayo. Si no se da respuesta alguna ante el estímulo de aviso, se presenta el estímulo aversivo hasta que lo suspende una respuesta (en procedimientos diferentes, el estímulo de aviso se suspende o bien antes del estímulo aversivo, o bien junto con él.) Suele suceder que las respuestas de evitación y las de escape son topográficamente similares (por ejemplo, saltar un obstáculo).

Este procedimiento se asemeja al condicionamiento respondiente tanto en lo que respecta al apareamiento de un estímulo de aviso con uno aversivo, como en la similitud de las respuestas de evitación y de escape; así, el vocabulario que se usa en el condicionamiento respondiente para referirse a los estímulos condicionado e incondicionado, así como a la respuesta, se ha aplicado algunas veces a este procedimiento. En el condicionamiento de evitación, no obstante, las respuestas impiden que ocurra el estímulo aversivo, en tanto que en el condicionamiento respondiente, las respuestas que se dan ante el estímulo condicionado no tienen consecuencias específicas (aunque pueden tener consecuencias que no estén bajo control experimental: por ejemplo, los cambios de posición podrían modificar los efectos del choque).

La relación tradicional entre el condicionamiento de evitación y el respondiente da lugar a una explicación de la evitación, en términos de dos procesos: primero, el estímulo de aviso adquiere propiedades aversivas condicionadas mediante el apareamiento con el choque; consecuentemente, se refuerzan las respuestas que interrumpen este estímulo. El primer proceso es

respondiente y el segundo operante. La conducta de evitación, por tanto, a menudo se considera como reforzamiento negativo condicionado o como escape de estímulos aversivos condicionados (14).

Mowrer desarrolló una explicación teórica del proceso de reforzamiento en el condicionamiento de prevención, postuló la "teoría de los dos factores"; en ella propone que para explicar los cambios de conducta que se dan en el condicionamiento de prevención, es necesario tomar en cuenta dos formas de aprendizaje.

A) Uno que obedece a los procesos involucrados en el condicionamiento clásico y B) Otro que obedece a los procesos del condicionamiento instrumental.

Mowrer propone que lo que ocurre primero en el condicionamiento de prevención es un condicionamiento clásico ya que se condiciona el "miedo" a un estímulo neutro. El organismo motivado por este miedo, emite gran cantidad de respuestas hasta que ejecuta la respuesta correcta, que lo lleva a la reducción de su "motivación de miedo".

Mowrer considera dos factores de suma importancia en el condicionamiento de prevención, un factor emocional motivante y un factor motor reductor de esta motivación. Describe la respuesta condicionada como "mediador motivante".

Para este autor, el condicionamiento de prevención se lleva a cabo de la siguiente manera: en primer lugar, se asocia el estímulo condicionado (E.C.) con el estímulo incondicionado (E.I.). En segundo lugar, la respuesta incondicionada (miedo), que inicialmente es producida por el estímulo incondicionado

aversivo (E.I.A.), aparece en presencia del E.C., R.C.. Y en tercer lugar, se presenta (prevención activa) o se deja de presentar (prevención pasiva), una respuesta instrumental ante el E.C. que elimina la respuesta condicionada de miedo.

En esta teoría, se afirma que el evento reforzante en el condicionamiento de prevención es la eliminación de una "reacción emocional condicionada". Sin embargo, hasta el momento, esta teoría no se ha podido demostrar satisfactoriamente (33).

Con todo, las respuestas de evitación no necesitan desarrollarse a partir de las respuestas de escape ni requieren estímulos de aviso, como lo demuestra Sidman en el siguiente artículo, en el que describe un procedimiento que ha llegado a ser ampliamente usado como programa de línea base. Sin que se de respuesta a la palanca, se administran choques a una rata, a intervalos regulares especificados por un intervalo choque-choque. Debido a la brevedad de los choques, éstos permiten una mínima oportunidad para el escape. Cada opresión de la palanca pospone el siguiente choque por cierto intervalo llamado intervalo respuesta-choque. De esta manera, la rata puede posponer el choque indefinidamente oprimiendo siempre la palanca antes de que termine un intervalo respuesta-choque.

Las ratas que llegan a evitar los choques cuando se les somete a este programa responden, de manera característica, a una tasa más bien constante y reciben pocos choques. Sidman examina los efectos de los diferentes intervalos respuesta-choque y choque-choque, sobre la tasa de respuestas. También discute el mantenimiento de las respuestas de evitación en función del

castigo, por choque, de toda conducta diferente a las respuestas de evitación y el castigo de las mismas cuando el intervalo de respuesta-choque es corto y las repuestas de evitación, por consiguiente, son seguidas muy de cerca por el choque.

El programa de evitación de Sidman aísla la respuesta de evitación de la respuesta de escape. Sin embargo, las ejecuciones de evitación incluyen a menudo explosiones de respuestas después del choque. Boren, en el segundo artículo, hace notar otra sutileza del programa, demostrando que tales explosiones pueden tener algunas de las propiedades conductuales, si no formales, de las respuestas de escape. El procedimiento de Boren separa experimentalmente esta clase de respuestas de la que está determinada principalmente por las contingencias de evitación (14).

Por otra parte, otra teoría acerca del proceso de reforzamiento en el condicionamiento de prevención es la posición mencionada por Edwards, que afirma que el reforzamiento en este tipo de condicionamiento, consiste en la eliminación del choque eléctrico (E.A.), o la disminución de la frecuencia del mismo. Esta posición niega la existencia de mediadores entre el E.C. y la respuesta de prevención.

Asimismo, afirma que el "miedo" asociado con la presentación de un E.A., se manifiesta por reacciones emocionales, las cuales son evocadas concurrentemente por los E.C.A. Estas respuestas "emocionales" juegan un papel dentro del condicionamiento de prevención, pero no son los factores esenciales para su mantenimiento. Se considera que si se desea modificar las conductas de prevención, se hará modificando los determinantes

ambientales y no cambiando las reacciones "emocionales".

En resumen, se puede concluir que existen dos diferentes posiciones respecto al condicionamiento de prevención; la que afirma que el evento reforzante consiste en la eliminación de una respuesta condicionada y la que sostiene que el reforzamiento consiste en la eliminación del estímulo aversivo. La primera no se ha podido comprobar satisfactoriamente, y la segunda niega la existencia de mediadores entre el estímulo condicionado y la respuesta de evitación, dice que la eliminación del choque eléctrico es reforzante para el sujeto, sin explicar por qué pero aporta datos que ayudan a modificar el ambiente para que un organismo responda de una determinada manera (33).

En los renglones anteriores se describieron algunas características de las ejecuciones mantenidas por los programas de evitación. A continuación se tratan dos tipos de análisis de las variables eficaces para mantener dichas ejecuciones.

En muchos aspectos, los análisis de las ejecuciones de evitación tienen paralelo con los de las ejecuciones que se mantienen con programas de reforzamiento positivo. Entre los fenómenos que se han considerado están los efectos demorados de los estímulos; los efectos incidentales de los estímulos sobre otra conducta; la distribución de los tiempos entre respuestas y sus implicaciones en la discriminación temporal, y los efectos de la tasa de presentación del estímulo. Las ejecuciones mantenidas por programas de evitación, al igual que con los programas de reforzamiento positivo, están determinadas de manera múltiple. Ningún factor opera por sí solo, aunque cualquier

factor dado puede ser más o menos importante para determinar una ejecución particular que dependa de procedimientos experimentales específicos.

Cuando una respuesta es seguida por un estímulo que disminuye la probabilidad subsecuente de tal respuesta, se dice que ésta es castigada y que el estímulo es de tipo punitivo. Como el castigo produce una disminución de las respuestas, sólo se puede estudiar superponiéndolo a un nivel apropiado de respuestas. Se puede mantener fácilmente tal nivel con reforzamiento positivo y, por consiguiente, la mayoría de los estudios sobre castigo prueban los efectos de éste sobre una línea de base de las respuestas reforzadas positivamente.

Aunque son diferentes las direcciones de los efectos del reforzamiento y del castigo, éstos tienen ciertas propiedades paralelas. Ambos fenómenos se definen conforme a la probabilidad subsecuente de respuestas que son seguidas por estímulos particulares. Tanto el reforzamiento como el castigo son más efectivos cuando son inmediatos que cuando son demorados. A la manera del reforzamiento, se puede programar el castigo y, por analogía con los procedimientos de reforzamiento condicionado, también se pueden establecer los estímulos punitivos condicionados. El castigo intenso puede producir supresión muy duradera, pero las respuestas aumentan de modo característico en la recuperación, cuando se suspende el castigo, de la misma manera que las respuestas decrecen en la extinción cuando se suspende el reforzamiento.

No obstante estas relaciones más bien directas entre el reforzamiento y el castigo, el análisis de éste ha tenido una

historia fluctuante. Se ha puesto en tela de juicio la eficacia del castigo y, en los casos en que se ha demostrado su eficiencia, se ha echado mano de otros procesos para explicarla. Por ejemplo, se han descrito muchos casos de castigo como evitación pasiva, suponiendo que el castigo no tiene un efecto directo sobre la conducta, sino que más bien establece la ocasión en que las respuestas que son incompatibles con las repuestas castigadas y que, por ende, evitan el castigo, son reforzadas. En una interpretación emparentada con la anterior, se definió indirectamente el castigo, en términos de producción de un reforzador negativo sin importar si esta operación reduce o no las respuestas. En investigaciones recientes, sin embargo, se ha dado particular importancia al castigo como proceso conductual fundamental más que como un derivado de otros procesos (14).

En cuanto al programa básico de evitación, éste es tal que una respuesta emitida durante el periodo de aviso da fin a la señal de aviso y evita la ocurrencia del evento nocivo. Sin embargo, cuando el sujeto no los puede evitar, la señal de aviso y el evento nocivo permanecen encendidos hasta que se emite una repuesta de escape, con la cual se da fin a los dos estímulos. Generalmente, el intervalo entre ensayos se hace variar de un ensayo a otro, a fin de disminuir la probabilidad de que los indicios asociados con el paso del tiempo logren control sobre la respuesta. Las respuestas que se emiten durante los intervalos que hay entre los ensayos generalmente no afectan el programa, pero suelen ser registrados, pues esta información es necesaria para evaluar el grado de control discriminativo que ha adquirido

la señal de aviso.

Ha habido una gran variedad de enfoques sobre el análisis de la evitación (por ejemplo, la utilización de perros, ratas, hombres, en combinación con la caja de salto, la rueda de actividad, el aparato de flexión de la pierna, etc.); pero el sujeto que se utiliza más comúnmente es la rata, y el aparato que generalmente es más compatible con el equipo y los métodos del condicionamiento operante es la caja de Skinner. Se ha encontrado que la construcción de la misma cámara es fundamental. Por ejemplo, en una cámara diseñada para ratas, las barras del piso de rejilla se encuentran separadas aproximadamente 2 1/2 cm unas de otras. La experiencia ha demostrado que si están demasiado juntas, detienen los bolos fecales y producen un corto circuito en el sistema de choques. Si hay un espacio mayor de este entre cada barra, el sujeto puede escapar serpenteando entre ellas (40).

Es por ello que el compartimiento de castigo utilizado en la presente tesis, es una adaptación de la caja de Magoun; el cual es diferente al de las barras. Este está formado por dos láminas de acero inoxidable con una separación en el piso de 1.5 cm entre ellas; cada lámina está doblada formando las partes laterales del compartimiento en forma de V; y están conectadas a los bornes del estimulador por el cual se puede administrar choques eléctricos con diferentes corrientes.

Otra de las ventajas de este tipo de compartimiento de castigo nos permite tener mejor control del choque; pues al administrar choques a través de un piso de rejilla, deben tomarse precauciones especiales para evitar que el sujeto localice y

monte a horcajadas en barras de polaridad semejante, pues, de ser así, el sujeto escaparía de cualquier estimulación de choques. Comúnmente, el problema se resuelve haciendo que la polaridad de las barras cambie rápidamente, de tal manera que durante el choque, cada barra tenga una polaridad opuesta a la otra una parte del tiempo. Los aparatos comerciales construidos con este propósito tienen generalmente un diseño de conmutadores o una serie de interruptores operados por levas y movidos mediante un motor (40).

Sin embargo, el control del choque no necesariamente es completo, aun cuando el choque de la rejilla se resuelva efectivamente. Queda el problema de manipular las características físicas del propio choque. La mayoría de los investigadores postulan que la magnitud de la sensación producida por un choque eléctrico está, primordialmente, en función de la corriente o de la densidad de la corriente) que pasa a través del tejido del organismo. De la ley de Ohm se desprende que, en un momento dado, la corriente (generalmente en miliamperios (mA)) será directamente proporcional al voltaje aplicado e inversamente proporcional a la resistencia (en ohms) que ofrece la carga (el tejido). Cuando se usa un transformador para administrar el choque, el experimentador fija el voltaje; sin embargo, como la resistencia eléctrica del sujeto cambia de momento a momento, deben tomarse medidas especiales con el fin de evitar que también la corriente varíe. Una de las medidas ha sido colocar una gran resistencia (de aproximadamente 200,000 ohms) en serie con el sujeto y usar voltajes relativamente altos (hasta aproximadamente

600 voltios). Con estas cantidades, si aplicamos la ley de Ohm, nos da una corriente de 3 mA. En tales circunstancias, las variaciones de la resistencia del sujeto serán comúnmente pequeñas, comparadas con la resistencia total del sistema; por ende, a un voltaje constante, las variaciones de la corriente también serán pequeñas. Otra medida ha sido el uso de aparatos electrónicos que regulan automáticamente la provisión de voltaje, de tal manera que mantienen una emisión constante de corriente a pesar de las grandes variaciones de la resistencia de la carga (40).

Otro problema interesante de mencionar es el del congelamiento, el cual tiende a interferir con la ejecución de la respuesta de evitación. Aun cuando la evitación esté bien establecida, a menudo los sujetos parecen congelarse en su sitio con el inicio de la señal de aviso, y cuando emiten la respuesta de evitación, lo hacen de una manera tentativa. En otras ocasiones, el sujeto puede acercarse al manipulador (instrumento a través del cual el sujeto emitirá la respuesta, por ejemplo, una palanca) al iniciarse la señal de aviso, pero luego rondar cerca de él y no emitir la respuesta, sino hasta que, finalmente, ocurre el evento nocivo (40). Esto en el programa que utilizamos, implica el que el sujeto se acueste y no se mueva de un mismo lugar, incluso a veces dando la impresión de ser un proceso catatónico.

Aunque no se tiene un profundo conocimiento acerca de los mecanismos que producen este tipo de conducta, sus propiedades manifiestas sugieren que el sujeto se halla bajo el control de tendencias de respuesta conflictivas. Las fuentes de este

conflicto pueden localizarse fácilmente en el paradigma de la evitación. Si, por ejemplo, el sujeto empieza a emitir la respuesta de evitación, pero no la completa antes de la administración del evento nocivo, el sujeto es castigado, en efecto, por la misma conducta que ordinariamente permite la evitación, esto en una evitación en una cámara tipo Skinner, donde el sujeto tienen que presionar una palanca ante un aviso. Es concebible que si ocurriera un castigo de este tipo, podría originar conflictos para inhibir parcialmente la conducta de evitación subsiguiente y, por ende, haría más probable el castigo adicional. Un mecanismo de esta naturaleza podría explicar, en principio, la pérdida de evitación de la que informan algunos autores, y también podría ser la causa, en parte, de otros fracasos en el aprendizaje de evitación (40).

HIPOTESIS SOBRE EL APRENDIZAJE ESTADO-DEPENDIENTE

El aprendizaje estado-dependiente (dependencia de estado) es un fenómeno en el cual una respuesta, adquirida por el animal mientras está en un estado fisiológico, no es ejecutada todo el tiempo por el animal cuando está en un estado fisiológico diferente. No obstante, la respuesta puede ser restaurada por el reestablecimiento del estado fisiológico que existía cuando la respuesta fue adquirida. Cuando los efectos del estado-dependiente son estudiados, el estado fisiológico es usualmente producido por una droga, como fue primero descrito en el laboratorio por Girden y Culler, quienes usaron un crudo de curare, di-hidro-beta eritrodiane. Desde entonces, los efectos del estado-dependiente han sido producidos con una variedad de

drogas, incluyendo el pentobarbital, alcohol, meprobamato, clorpromazina, y otros. La teoría de que los efectos de la dependencia de estado son mediados por cambios en la excitabilidad cerebral, fue probado por Pusakulich y Nielson en 1972 (94).

En la sección de método de esta tesis, se describe precisamente el experimento sobre dependencia de estado realizado para comprobar la especificidad de la hipótesis planteada.

2.2 GLOBO PÁLIDO

HISTOLOGIA

Es importante empezar este capítulo mencionando que la diferenciación entre el globo pálido externo (GPE) y el globo pálido interno (GPI) existe sólo en los primates. En los carnívoros (felinos) y en los roedores hay sólo un pálido; el pálido interno de los primates, en los roedores, está claramente delimitado y existe independientemente como el núcleo entopeduncular (NEP). Es necesario aclarar esto ya que los diferentes resultados obtenidos en los trabajos experimentales son tanto de primates como de no primates (37).

En el globo pálido de las ratas, se encuentran cuatro diferentes tipos celulares diferenciables morfológicamente, según Danner y Pfister (17). Las características de estos tipos celulares corresponden a las mencionadas a continuación:

a) Un primer grupo neuronal integrado por neuronas grandes, su forma es triangular, aunque existen en menor grado las formas poligonales. Sus espinas son numerosas y bastante notorias en las porciones periféricas de las dendritas. Tienen un axón bastante conspicuo en su nacimiento para adelgazarse conforme se aleja del cuerpo neuronal; es considerada una neurona del tipo eferente.

b) Un segundo grupo formado por neuronas de gran tamaño que se caracterizan por tener un axón bastante conspicuo cerca del soma; sin embargo cuando se aleja del soma, éste se va adelgazando, progresivamente. Su forma es poligonal, con espinas cercanas al cuerpo celular y tienen un gran número de dendritas

periféricas, poco ramificadas.

c) Este tercer grupo neuronal se caracteriza por agrupar a células redondas, con un núcleo igualmente redondo. Sus dendritas son bastante pequeñas comparadas con las de los grupos anteriormente mencionados, y se ramifican a poca distancia de su nacimiento. Estas células raras veces presentan espinas. Son consideradas interneuronas en el GP y los axones delgados tienen gran cantidad de ramificaciones.

d) El cuarto grupo neuronal está formado por neuronas redondas, con dendritas esbeltas o delgadas que se ramifican. Estas células tienen igualmente espinas, su axón es delgado y sin embargo tienen ramificaciones colaterales gruesas. Son consideradas interneuronas al igual que las del tercer grupo mencionado.

Cabe mencionar que los estudios sobre el desarrollo rápido postnatal de los ganglios de la base, han recibido cada vez mayor atención en los últimos años dada su vulnerabilidad al daño perinatal con el resultante daño de la función motora. De las estructuras que integran a los ganglios de la base, el pálido ha recibido comparativamente menos atención (12).

Es por esto que se realizó un estudio intentando trazar las características de desarrollo del pálido en monos rhesus desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad, por medio de la técnica de Golgi y con microscopía electrónica. El GP de estos monos tiene al menos dos tipos de células grandes, de axón largo y una pequeña interneurona chica de axón pequeño. Dos clases de dendritas están presentes: una cubierta profusamente por botones axónicos sinápticos, la otra lisa con una sinapsis

ocasional axodendrítica. Al menos 6 clases de elementos (botones) contienen las vesículas sinápticas: tipo I, el más frecuente, es pequeño con vesículas óvoides y largas, muestra interdigitaciones con otras terminales de naturaleza similar, y forma sinapsis simétricas; el tipo II es grande con vesículas pequeñas, pleomórficas y establece sinapsis simétricas; el tipo III es de tamaño intermedio con vesículas pequeñas y pleomórficas y hace sinapsis asimétricas axodendríticas con cuerpos densos postsinápticos o se convierten en una de las terminaciones gemelas en una cresta sináptica; los tipos IV y V son pequeños con vesículas redondas o pleomórficas, respectivamente, y forman sinapsis asimétricas; el tipo VI probablemente pertenece a una contiene vesículas pequeñas, pleomórficas iseminadas y participa en arreglos sinápticos triádicos. Además, al microscopio de luz, todos los tipos de neuronas descritas en el adulto se encuentran desde el nacimiento. La más común, la célula fusiforme grande, muestra signos iniciales de inmadurez semejantes a las protrusiones romas y las dilataciones dendríticas en puntos de bifurcación, también como conos de crecimiento, filopodia y procesos filiformes. Estas características se dan más raramente con la edad y para los 4 meses, las neuronas parecen enteramente maduras salvo por las arborizaciones dendríticas las cuales se encuentran aún no desarrolladas. De las edades más tempranas examinadas, las células globulares grandes y las interneuronas están más maduras que las del tipo previo. Las fibras radiales aferentes de origen estriatal se observan desde el nacimiento, pero se agrupan en haces después de las 8 semanas. Los

resultados indican la ocurrencia de cambios progresivos en la morfología neuronal y el neuropilo de los dos segmentos del GP en los primeros 4 meses postnatales. Los presentes descubrimientos indican que el GP del primate madura más rápidamente que el neocórtex. El descubrimiento de que el núcleo subtalámico también muestra signos de maduración temprana, puede relacionarse al posible origen embriológico de estas estructuras. Es notable entonces que el pálido es una estructura diencefálica (12).

TIPOS DE SINAPSIS

En el GP existen tres tipos diferentes de sinapsis según lo mencionan Renvik y Grofová (95). Son representadas simplemente como tipo I, tipo II y tipo III.

a) Tipo I. Estas sinapsis se caracterizan por presentarse en axones espinosos, los cuales tienen grandes vesículas de forma ovalada, llamadas pleomórficas. Las células en donde ocurre este tipo de sinapsis tienen un citoplasma grisáceo.

b) Tipo II. Las sinapsis de tipo II ocurren a nivel de contacto axón-soma, se presentan en células grandes con gran cantidad de lisosomas. Presentan vesículas pálidas, esféricas, entremezcladas con vesículas pleomórficas. No están presentes en neuronas espinosas.

c) Tipo III. El tipo III se trata de una sinapsis que se establece axón-axón y la matriz de las vesículas es casi oscura. En un estudio más reciente, la organización sináptica del GP es revisada con respecto a conocimientos presentes acerca de las neuronas, fibras, terminales axónicas, y sus relaciones

sinápticas intrínsecas. Información derivada de estudios empleando tinciones de Nissl, impregnaciones de Golgi, técnicas de degeneración por lesión, inmunohistoquímica, y la técnica de marcadores anterógrafos axonales en varias especies son presentados junto con datos ultraestructurales. Los estudios indican que el GP contiene una neurona aferente principal con dendritas espinosas o lisas y arborizaciones dendríticas terminales simples o complejas. Este tipo celular recibe entradas convergentes de origen intrínseco y extrínseco y usan como un neurotransmisor al GABA. Una población pequeña y separada de neuronas de proyección pálida contiene acetilcolina. Otros dos tipos neuronales menos frecuentes, de tamaño pequeño y medio, han sido también reconocidas. Han sido reconocidos en varios estudios, de tres a seis tipos de botones axonales formando contacto sináptico con neuronas pálidas. De entre estos, tres tipos son los más prevalecientes (tipos I, II y III). Los estudios indican que la categoría más frecuente es la tipo I y que se origina en las neuronas neostriatales vía fibras de proyección radial y contiene GABA inmunoreactivo y encefalinas. La arquitectura sináptica del GP está dominada por un arreglo como mosaico de dendritas largas que están cubiertas por axones orientados longitudinalmente haciendo sinapsis en passant. Las sinapsis triádicas que involucran a las dendritas que son pre- y postsinápticas son poco frecuentes. Ya que tanto las conexiones estriatopálidas y palidotálámicas son inhibitorias, las neuronas blanco pálidas en el tálamo pueden ser "desinhibidoras cuando el neostriado está activado" (22).

MEDIADORES QUIMICOS (NEUROTRANSMISORES) DENTRO DEL GLOBO PALIDO

Los neurotransmisores dentro del globo pálido se pueden dividir en tres grupos:

1) Aminoácidos.- Los componentes de este grupo se encuentran en un 70 a 90 % de las neuronas, las cantidades se miden en micromoles por gramo de tejido, actúan por mecanismos iónicos. En esta primera categoría están: el glutamato, el GABA y la glicina.

2) Aminas.- Las aminas que forman este grupo se encuentran en un 5 a 20 % de las neuronas, las cantidades de tales neurotransmisores se miden en nanomoles por gramo de tejido. Están incluidos en este segundo grupo la Ach, la dopamina, la noradrenalina, la serotonina y la histamina.

3) Péptidos.- Los péptidos se encuentran en un 5 a 10 % de las neuronas, se miden en picomoles por gramo de tejido; en esta pluralidad tenemos a la colecistoquinina (CCK), la metaencefalina, la somatostatina, la angiotensina, la dinorfina y la sustancia P (55).

El ácido gamma-aminobutírico, (GABA), sintetizado en 1883 pero identificado como constituyente normal del SNC hasta 1950, es un compuesto del cual todavía no se conoce a ciencia cierta el papel que desempeña en el SNC pero del cual se tiene un cúmulo de evidencias que apoya la hipótesis de que es un transmisor inhibitorio. Es de interés recordar que el encéfalo contiene grandes cantidades de ácido glutámico (8-13 $\mu\text{mol/g}$), que es la fuente principal de GABA. En la rata, los tubérculos cuadrigéminos y las regiones diencefálicas contienen las cifras más altas de GABA, mientras que concentraciones mucho más bajas

se encuentran en los hemisferios cerebrales, la protuberancia y la médula espinal. Según Fahn y Cote, las regiones del encéfalo con la concentración más alta son: la sustancia nigra, el globus pálido y el hipotálamo; la más baja el centro semi-oval (sustancia blanca pura) (15).

Existen 3 enzimas principales que intervienen en el metabolismo del GABA antes de su entrada en el ciclo de Krebs. La actividad relativa de las enzimas involucradas en la degradación del GABA sugiere que, en forma semejante a las monoaminas, desempeñan sólo un papel menor en la interrupción de la acción de cualquier GABA liberado en las neuronas. Su metabolismo está en íntima relación con el metabolismo de los carbohidratos. El GABA es formado por la descarboxilación alfa del ácido L-glutámico, una reacción catalizada por la glutamicodescarboxilasa, una enzima que está presente sólo en el SNC de los mamíferos y en el tejido retiniano. El GABA está íntimamente relacionado con el metabolismo oxidativo de los carbohidratos en el SNC, mediante un "cortocircuito" que afecta su producción a partir del ácido glutámico, su transaminación con el ácido alfa-oxoglutarico mediante la GABA-alfa-oxoglutaricotransaminasa (GABA-T-). Los estudios con la glucosa marcada con ^{14}C tanto in vivo como in vitro, han indicado que la cadena de carbonos del GABA puede derivarse de la glucosa (15).

La glutamicodescarboxilasa (GAD) es la enzima responsable de la conversión del ácido L-glutámico a GABA. La GABA-transaminasa (GABA-T) es enzima degradativa. El aumento progresivo en las cifras de GABA y en la actividad de la GAD parece ocurrir paralelamente en diversas regiones del encéfalo durante el

desarrollo. Las cifras altas de GABA que se encuentran en las diversas regiones del encéfalo del mono Rhesus parecen correlacionarse bien con la actividad de la glutamato descarboxilasa. Este no es el caso para la GABA-T, ya que el GP y la SN que tienen las concentraciones más altas de GABA, tienen una actividad relativamente baja de transaminasa (15).

Es curioso el dato de que las cifras endógenas de GABA aumentan con rapidez después de la muerte; un aumento de 35 a 45 % de GABA ocurre en menos de 2 min después de la muerte de la rata, si el tejido no es congelado inmediatamente in situ (15).

Entre algunos de los efectos fisiológicos del GABA encontramos que la mayoría de las observaciones han mostrado al GABA como un mediador con efectos inhibitorios. Los resultados tanto de pruebas en sistemas vertebrados como invertebrados, sugieren que el modo común probable de acción de la inhibición neural en general, y de la aplicación exógena de GABA es porque causa un incremento en la conductancia en la membrana neural, la cual es atribuible a un flujo incrementado de K^+ y/o Cl^- . La acción del GABA parece estar confinada a las dendritas y a los cuerpos celulares. En la médula espinal de mamífero el GABA actúa haciendo a la membrana neural más permeable al cloro (45).

Estudios extensos han mostrado que la aplicación tópica de soluciones de GABA ejercen efectos inhibitorios sobre la actividad eléctrica en el cerebro, y que el aumento de GABA en el cerebro in vivo da como resultado una inhibición preferente de la actividad de GABA-T (transaminasa de GABA) por la

hidroxilamina. lo que se correlaciona con una disminución en la excitabilidad del sistema nervioso central en varias especies de mamíferos (45).

En cuanto a la glicina, algunos resultados preliminares con la médula espinal aislada perfundida del sapo, han señalado que parece ocurrir liberación de glicina durante la estimulación de las raíces dorsales. Sin embargo, la liberación de la glicina por las interneuronas espinales no ha sido demostrada aún. En resumen, en esta forma la glicina satisface muchos de los criterios en forma suficiente como para que amerite que sea considerada como un posible transmisor inhibitorio en la médula espinal del gato (15).

Es importante mencionar que gracias a las técnicas autorradiográficas para seguir retrógradamente los transmisores radioactivos, se encontró que la ^3H -glicina fue preferencialmente transportada retrógradamente a través de la vía globo pálido-núcleo subtalámico (GP-NST), y el ^3H -GABA fue transportado en sentido inverso, es decir, NST-GP. En vista de la reciente controversia sobre el papel del GABA como un transmisor putativo de la proyección GP-NST, se propone a la glicina como un transmisor candidato alternativo de estas neuronas situadas en los ganglios de la base (113).

El GP usualmente no se incluye entre las áreas de proyección de la vía nigro-estriatal dopaminérgica. Así, en los trabajos de Fuxe et al. (tomado de Korey, 45) de la inervación catecolaminérgica en la rata, se reportó que el GP carece de inervación dopaminérgica en contraste al neostriado el cual estuvo muy densamente inervado por fibras dopaminérgicas.

El GP es atravesado por los axones de la vía nigro-estriatal, ha sido asumido además que tiene un alto contenido de dopamina en el núcleo, localizadas en estos axones, no terminales. Más recientemente observaciones histoquímicas con fluorescencia en el feto de humano, sugieren una terminación de fibras que contienen dopamina en el GP, y descubrimientos bioquímicos, indican la presencia de receptores dopaminérgicos en esta estructura (52).

Sin embargo, en 1979, Lindvall (52) usando la técnica de cortes por vibratomo combinado con la técnica del ácido glioxílico, reportó una proyección colateral de la vía dopaminérgica nigroestriatal a las neuronas del GP en la rata. Los axones fueron vistos que corren aproximadamente arreglados en haces por los fascículos mielinizados hacia los núcleos caudado-putámen. A lo largo de su curso a través del GP se vió que los axones dan colaterales dentro del núcleo. Las colaterales se ramifican repetidamente haciendo contactos íntimos con un número de neuronas pálidas no fluorescentes. La existencia de una conexión dopaminérgica nigropálida es de interés considerable para el entendimiento de la neuroquímica de la circuitaria neuronal en los ganglios de la base. Está bien establecido que la substancia negra recibe aferentes no sólo del neostriado, sino también del globo pálido. De acuerdo a estudios autorradiográficos en la rata, las neuronas pálidas proyectan preferencialmente a la parte compacta donde hacen sinapsis con las dendritas de las neuronas dopaminérgicas, mientras las aferentes neostriatales terminan preferencialmente sobre las

dendritas en la parte reticulada. La vía estriatonigral, y más probablemente, también la vía pálido-nigral comprende fibras GABAérgicas y que contienen sustancia P. Las dos vías así vistas juegan un papel similar en los mecanismos de retroalimentación entre la sustancia negra y los ganglios de la base. La demostración de la proyección colateral de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta al GP indica que no sólo los componentes estriatonigrales sino también los pálido-nigrales del sistema de retroalimentación estriatal pueden estar bajo control dopaminérgico directo. No obstante, aunque el GP forma la vía eferente principal de los ganglios de la base al tálamo y subtálamo, la inervación dopaminérgica nigropálida, aunque muy escasa en comparación con la inervación del neostriado, puede estar en una posición muy estratégica para ejercer influencias modulatorias sobre los sistemas de salida estriatales.

Otra evidencia de que el GP de los primates recibe una entrada dopaminérgica masiva y distribuida diferencialmente, se puede encontrar en 1987 en el trabajo de Parent y Smith (71), quienes por medio de estudios inmunohistoquímicos demostraron una densa inervación dopaminérgica del GP en el mono ardilla. Esta inervación deriva principalmente de dos fascículos que se separan por sí mismos del haz dopaminérgico ascendente mayor que suben de los cuerpos celulares dopaminérgicos del cerebro medio y corren en el hipotálamo lateral. Las fibras dopaminérgicas alcanzan al GP cruzando a través de sus dos vías de salida principales: el fascículo lenticular dorsalmente y el ansa lenticular ventralmente. A nivel del pálido, las fibras dopaminérgicas abundan en la lámina medular y se arborizan

profusamente dentro del segmento interno del GP, mientras el GPE exhibe sólo pocas fibras cortas que predominan en su porción dorsal.

La farmacología de los ganglios de la base ha recibido mucha atención en los años recientes. En particular, el efecto de la dopamina y los agentes que interactúan con el sistema dopaminérgico, semejantes a la d-anfetamina (d-ANF), que ha sido utilizada en un esfuerzo por entender mejor el funcionamiento de esta importante región del cerebro. Se piensa que la d-ANF incrementa la liberación y bloquea la recaptura de la dopamina. Con base en esto, se administró sistémicamente d-ANF a ratas paralizadas con galamina, causando un incremento significativo en la actividad unitaria del disparo espontáneo de neuronas en el globo pálido. La inyección intravenosa de 0.2 mg/kg produjo un incremento promedio del 32 % mientras que a una dosis de 6.4 mg/kg incrementó el disparo en un 81 % por arriba de la línea base control. Estos resultados sugieren que la dopamina juega un prominente papel en mediar los efectos estimulatorios de la d-ANF sobre el patrón de disparo de una población celular del globo pálido (5).

Lo anterior se ve reforzado por el trabajo de Beckstead (tomado de Prado-Alcalá, 91) quien reportó que los receptores dopaminérgicos D1 en los ganglios de la base están asociados con células del estriado y sus axones en el NEP y la SN, y así mismo, la gran mayoría de los receptores dopaminérgicos D2 están asociados con células estriatales y sus axones en la estructura pálida. Casi todos los receptores D2 en la SN, están asociados

con neuronas dopaminérgicas (autorreceptores). Finalmente, los patrones heterogéneos de los receptores D1 y D2 en el estriado son una consecuencia de las distribuciones neuronales intrínsecas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina, como la dinorfina A y la dinorfina B, la (Leu)-encefalina y la (Leu)-encefalina-Arginina, así como la sustancia P, se midieron en la SN, en el estriado y en el globo pálido; encontrándose en la SN niveles incrementados de dinorfina A y B después del tratamiento con sulfirida (antagonista de receptores dopaminérgicos D2), mientras con SCH 23390 (antagonista D1) se redujeron los niveles. La mezcla de antagonistas D1 y D2 redujo sólo el nivel de dinorfina A. Después del tratamiento con sulfirida se incrementaron los niveles de (Leu)-encefalina. En contraste con la dinorfina, la mezcla de antagonistas D1 y D2, incrementaron considerablemente los niveles de (Leu)-encefalina-Arg. Los niveles de péptidos en el estriado y en el GP fueron generalmente afectados en la misma dirección que los niveles en la SN (68).

De los péptidos que se encuentran en el GP, es la somatostatina, la que parece tener su origen en este núcleo, ya que la lesión de éste, tiene como consecuencia una disminución significativa del contenido de somatostatina en el estriado. Tales resultados sugieren que las neuronas estriatales aferentes que contienen somatostatina pueden originarse en el área del globo pálido (35).

Además es interesante mencionar la existencia de una colocalización de la sustancia P y de la somatostatina en el núcleo entopeduncular de la rata, encontrada por métodos de

inmunoreactividad (61). También se ha investigado la coexistencia de la sustancia P y la GAD en el núcleo entopeduncular (NEP), (homólogo del GPI en los primates), por métodos de inmunoreactividad, encontrándose que más de la mitad de las células a las que se unió la sustancia P inmunoreactivamente son GABAérgicas (62).

Los datos obtenidos gracias a la investigación básica son cada vez más asombrosos, al grado de existir estudios inmunocitoquímicos detalladísimos como el siguiente. Se encontró que la ARPP-21, que es una fosfoproteína regulada por el AMPc, está presente en el citoplasma de células, la mayoría asociadas con los ganglios de la base. Se encuentra en el complejo caudado-putámen, además de encontrarse en las regiones conocidas por recibir proyecciones del caudado-putámen como son: GP, NEP, pálido ventral, área preóptica lateral y SN. La posibilidad que se discute es que la ARPP-21 module efectos de primeros mensajeros múltiples, incluyendo a la dopamina y el péptido intestinal vasoactivo, que actúan a través del AMPc (70).

AFERENCIAS Y EFERENCIAS DEL GLOBO PALIDO Y NUCLEO ENTOPEDUNCULAR

Aferencias al globo pálido. (Ver esquemas en la sección 7., pág. 94)

La existencia de fibras córtico pálidas aún no está completamente comprobada, aunque se describe una pequeña proyección de las regiones córtico frontales hacia el NEP, probablemente colateral de una vía mayor.

Fibras tálamo palidales: La gran mayoría de las fibras

componentes de la vía tálamo-estriado proyectan al NC, sin embargo, se han descrito aferencias directas desde el núcleo centromediano hacia el GP (48).

Fibras subtálamo-pálidas: Estas fibras llegan principalmente al globo pálido interno o NEP, aunque algunas llegan también al GPE. Ciertos estudios proponen a la glicina como posible transmisor en esta vía (102).

Fibras negro-pálidas: Se describen fibras negro-pálidas que cursan en el haz en peine y que terminan en su mayoría en el GPI o NEP, aunque no son numerosas (102).

Fibras estriado-pálidas: Se describe que las fibras estriado-pálidas se distribuyen a ambos segmentos del GP como "rayos de rueda". Dichas fibras están organizadas topográficamente en sentido dorso-ventral y rostro-caudal no sólo en el GP sino también en la SN. Se ha demostrado en monos, por medio de la tinción de Golgi, que las eferencias del estriado hacia el GP nacen de neuronas de mediano tamaño pero de axón largo, ya descritas anatómicamente en gatos y en ratas. El hecho de que las mencionadas proyecciones del estriado se originen en neuronas medianas y no en las neuronas grandes y de axón largo como se pensó hasta hace poco tiempo, ha sido comprobado mediante la utilización del transporte retrógrado con peroxidasa del rábano (102). Ahora también ya se reportó que la vía estriado-entopeduncular está topográficamente organizada como lo están un gran número de otros circuitos neuronales del sistema de los ganglios de la base (28).

Las eferencias estriatales, denominadas fibras radiales, convergen en el GPE y el GPI y se continúan a través del haz en

paine hacia la parte reticulada de la SN. Dichas fibras sufren una reducción de diámetro al pasar del GPE al GPI ya que emiten colaterales en ambos núcleos y se adelgazan, siendo los axones tres veces más gruesos a su entrada al GP que cuando salen de él (102).

Las descripciones anatómicas apoyarían los estudios electrofisiológicos (119), en los cuales se registran PPST (potenciales post-sinápticos inhibitorios) monosinápticos antidrómicos en el GP al estimular la SN, y éstos desaparecen al lesionar el NC y producirse degeneración de las fibras caudado-pálido-nigrales.

En cuanto a las proyecciones o eferencias específicas de la cabeza, cuerpo y cola del NC y del PT sobre el GP, la SN y el NEP, se sabe que:

1. la cabeza del NC proyecta hacia el tercio dorso medial del GPI y el GPE, y otras fibras siguen hacia la parte reticulada de la SN,

2. el cuerpo del NC proyecta hacia el tercio medio dorsal de ambos segmentos palidales, sin invadir las regiones ventrales,

3. la cola del NC proyecta hacia la zona ventromedial del GP y regiones post y ventrolaterales de la parte reticulada de la SN,

4. entre el PT y el GP existe una distribución topográfica anteroposterior y dorsoventral definida. Se han descrito eferencias desde el PT hacia los dos tercios ventrolaterales de ambos segmentos palidales y también hacia la región posterior de la SN en su parte reticulada (102, 43).

En la rata, estudios previos histológicos e histoquímicos apoyan la evidencia de que el globo pálido (segmento pálido externo) como convencionalmente es delineado, se extiende ventral y rostralmente debajo del asa transversa de la comisura anterior, invadiendo el tubérculo olfatorio con sus ramificaciones más ventrales. A la subdivisión infracomisural del GP se le llamo pálido ventral (PV). El pálido ventral fue descrito por vez primera por Heimer y Wilson en 1975, (tomado de la referencia (36)) en la rata como una extensión del GP. Su identificación como una subdivisión pálida de la región cerebral infracomisural se originó basándose en características citológicas, tanto como en el descubrimiento de que recibe una proyección masiva estriatal y en particular del núcleo acumbens. Su naturaleza pálida fue también documentada por la evidencia de su proyección substancial al núcleo subtalámico, tanto como las características histoquímicas de un alto contenido de fierro y una fuerte inmunoreactividad a las encefalinas y a la descarboxilasa del ácido glutámico.

El pálido ventral es identificado más selectivamente por difundirse por un plexo denso de fibras estriatofugales positivas a la substancia P; la extensión de este plexo indica que el PV detrás de la comisura anterior continúa dorsalmente sobre alguna distancia dentro de la parte anteroventromedial del generalmente reconocido GP (supracomisural); o sea, la región anterodorsolateral contigua, llamada pálido dorsal (PD), quien recibe pocas fibras positivas a la substancia P, pero que contiene un plexo denso de aferentes estriatales positivas a la encefalina que también se difunde al PV (36).

El PV comprende: 1) una parte anterior, ventral y medial del convencionalmente reconocido GP, 2) la región algunas veces nombrada "sustancia innominata" y 3) una parte anterior y dorsal, al menos, la región tradicionalmente limitada como área preóptica (36).

Datos confiables autorradiográficos indican que el PV y el PD reciben su inervación estriatal de dos subdivisiones diferentes del estriado: mientras que el PV está inervado por una región estriatal grande y anteroventromedial recibiendo substanciales entradas de una variedad de estructuras límbicas y asociadas al sistema límbico (por lo tanto llamado "estriado límbico"), el PD recibe su entrada estriatal de un sector estriatal anterodorsolateral recibiendo sólo aferentes escasas límbicas (estriado "no límbico"), pero en cambio inervada grandemente por la corteza sensoriomotora (36). Ver esquemas 1 y 2, páginas 94 y 95.

MEDIADORES QUIMICOS EN LA VIA NC-GP-SN.

Se han sugerido como posibles transmisores en la vía NC-GP-SN a las siguientes sustancias: sustancia P, y más probablemente al GABA (102).

Si las proyecciones estriatales al GP y al NEP son GABAérgicas e inhibitorias, entonces se esperaría que las lesiones estriatales incrementen el grado de descarga espontánea de las neuronas en estos núcleos. Para probar esta predicción, se registró la actividad unitaria espontánea de gatos despiertos antes y de - 160 días después de lesiones con ácido iboténico en el estriado y putámen. En el GP la lesión dió como resultado un

decremento significativo en la amplitud del intervalo, es decir, un incremento en la frecuencia de disparo. La prelesión mediana era de 36 mseg y la postlesión mediana disminuyó un 11 %. También hubo un decremento significativo en la variabilidad del intervalo interespiga. El coeficiente de variación disminuyó un 25 % después de la lesión. En el núcleo entopeduncular, la lesión no tiene efectos estadísticamente significativos sobre el grado de actividad. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la pérdida de las entradas GABAérgicas al GP da como resultado una desinhibición. El que el NEP no haya sido afectado, sugiere que la sustancia P estriatal o que las entradas subtalámicas excitatorias pueden tener un papel en el grado de descarga resultante en dicho núcleo (103).

Un trabajo que asocia la función GABAérgica con el proceso anatómico es el siguiente. Se realizaron microinyecciones de bicuculina en el NST, lo cual estimuló las vías eferentes subtalámicas incrementando la descarga neuronal en el complejo pálido y en la parte reticular de la SN. La mayoría de las neuronas dopaminérgicas nigrales mostraron un decremento leve en su grado de disparo. De acuerdo con estos resultados, los cuales son más coherentes que los obtenidos por estimulación eléctrica, el NST puede considerarse un origen de la activación tónica de las dos estructuras de salida de los ganglios de la base, via parte reticulada de la SN y el NEP (99).

Lo anterior se ve reforzado por el trabajo que investigó la influencia del núcleo pedunculopontino (NPP) sobre la actividad eléctrica del NEP en la rata, y analizó la influencia del NST

sobre las respuestas provocadas en las células entopedunculares por el NPP; encontrándose una influencia predominantemente activadora del NPP sobre las células del NEP y sugiriendo que la destrucción del NST puede afectar la respuesta de las células del NEP por estimulación del NPP a través de la eliminación de una influencia inhibitoria tónica del NST sobre el NEP (105). También se ha sugerido que las células del NPP proyectan distintivamente a sus áreas blanco en los ganglios de la base y tálamo sin una organización prominente ramificada (33).

Existe evidencia que indica que una vía de salida mesolímbica mayor se origina dentro del núcleo acumbens, siendo esta una densa proyección GABAérgica dentro de la región del PV que incluye a la substancia innominata y al área preóptica lateral (114).

Eferencias del globo pálido.

Generalmente se acepta que, en mamíferos superiores, la vía de salida del cuerpo estriado es a través del GP y existen cinco vías palidofugales descritas: el ansa o asa lenticular, el fascículo lenticular, el fascículo subtalámico, el fascículo pálido-hipotalámico y el fascículo pálido-tegmentario (102).

Las eferencias del GP hacia otros núcleos son las siguientes:

Fibras pálido-subtalámicas: Se originan principalmente en el GPE, aunque Nauta (64) ha descrito algunas que nacen del GPI. Estas fibras cursan en el fascículo subtalámico y, según Carpenter (13): "las regiones rostrales del GPE se proyectan a la mitad medial del núcleo subtalámico, mientras que las porciones centrales del GP se proyectan hacia su mitad lateral. Los polos

caudal y medial reciben fibras del GPI". En un estudio reciente (35) se estableció la relación anatómica precisa del NST con las partes aferentes del lóbulo límbico de los ganglios de la base en la rata; encontrándose que la parte dorsomedial del NST está conectada con el pálido ventral subcomisural, mientras una parte mas ventral y lateral del NST medial está relacionada con el GP medial.

Fibras pálido-talámicas: Carpenter (13) ha descrito fibras que se originan en el GP, cursan en el fascículo talámico y terminan en los núcleos talámicos ventral anterior, ventral lateral y en el complejo centro-mediano-parafascicular (CM-PF), tanto en monos como en gatos. En monos, las fibras guardan una relación topográfica dorso-ventral y medio lateral con las porciones del GPI, proyectándose predominantemente hacia el núcleo ventral anterior. Las porciones ventrales del GPI se proyectan al núcleo ventral lateral.

También se ha descrito que el GP de lagartos, proyecta a la parte rostral del núcleo suprapeduncular en el tálamo ventral y, en suma, puede distribuir fibras a las mismas estructuras que lo hace el estriado. El pálido ventral distribuye fibras al núcleo ventromedial del tálamo. Probablemente también proyecta difusamente al hipotálamo, a la habénula, y al tegmento mesencefálico (101).

Más recientemente, en un mapeo citoarquitectónico sagital del tálamo "motor" de Macaca mulata, utilizando la técnica de autorradiografía, se propone dividir tal región dentro de dos territorios mucho más extensos: (a) la región ventral anterior (VA) y (b) la región ventral lateral. Aunque la designación de

estas dos áreas del tálamo motor es la misma que en la nomenclatura clásica, las subdivisiones nucleares que las componen difieren significativamente de la descrita en las clasificaciones previas. Como es delineado en los mapas, la región VA representa el territorio de los ganglios de la base del tálamo motor donde las proyecciones nigrales coinciden con su parte magnocelular (VAmc), y las proyecciones pálidas ocupan su parte densocelular (VAdc) y las subdivisiones parvicelulares (VApc). La parte VAdc corresponde muy cercanamente a la VLo de la terminología de Olszewski; no obstante, los autores prefieren ahora el nuevo término para prevenir posibles confusiones conceptuales con la región ventral lateral (VL), la cual no recibe proyecciones de los ganglios de la base (42).

La estimulación eléctrica del GP o del NEP produce en los núcleos talámicos, PPSE, PPST y secuencias de PPSE-PPST según Púrpura y Malliani (93), lo que sugiere la posibilidad de que la mencionada vía sea directa.

Fibras pálido-nigrales: Casi siempre se confunden con las fibras estrión-nigrales y es difícil demostrar su existencia. Estudios con peroxidasa de rábano y con aminoácidos marcados, sugieren la existencia de dicha conexión, aunque siempre existe la posibilidad de que se esté marcando con dichas sustancias los axones que cursan a través del GP hacia la SN. Mediante estudios con técnicas autorradiográficas, se ha postulado que las fibras pálido-nigrales hacen sinápsis con neuronas dopaminérgicas en la SN y que el GABA es el neurotransmisor probable de esta vía, por lo menos para el mono (102).

Fibras pálido-tegmentales: Estas fibras cursan en el fascículo pálido tegmentario y terminan en el núcleo pedúnculo pontino, el cual se encuentra parcialmente embebido por las fibras del pedúnculo cerebeloso posterior (65). También se sabe que existe una topografía medio-lateral en la proyección de los ganglios de la base sobre la parte compacta del núcleo pedunculopontino tegmental (NPPT): El NEP recibe proyección aferente del estriado rostral y proyecta al área medial del TPC, mientras el GP caudal recibe proyecciones del estriado caudal y envía fibras al área lateral del NPPT (60).

Fibras pálido-habenulares: Estas fibras cursan en el fascículo lenticular y en la ansa lenticular para terminar en el núcleo habenular lateral, el cual está en relación con el circuito del sistema límbico (116).

Fibras pálido-hipotalámicas: Las fibras pálido-hipotalámicas nacen en el GPI y terminan en el núcleo hipotalámico ventromedial ipsilateral principalmente, aunque también, parecen existir algunas fibras que terminan en los núcleos supraópticos y paraventricular y en la región perifornical (48). Se ha demostrado que los estímulos aplicados en el estriado modifican la respuesta hipotalámica a estímulos sensitivos, lo que sugiere una conexión funcional entre ambas estructuras (102).

Fibras pálido-olivares: Laursen (48) las describió cursando en el tracto tegmental central y terminando en el complejo olivar.

Fibras pálido-rubrales: Según Crosby éstas se originan en las neuronas del GPI y, a través del fascículo lenticular, llegan a la porción magnocefalar del núcleo rojo (102).

Fibras pálido-reticulares: Terminan en el núcleo de Darkschewitsch y el núcleo intersticial del fascículo longitudinal medial, los cuales establecen conexiones con núcleos motores de nervios craneales y fibras retículo espinales (48).

En vista de lo anterior, cabe mencionar que han sido encontradas similitudes en la morfología celular, aferentación, eferentación, y contenido de neurotransmisores entre la parte interna y externa del GP y la parte reticulada de la sustancia negra. Dichos datos se encontraron por medio del estudio de dos nuevos anticuerpos monoclonales que dieron la evidencia inmunohistoquímica de la similitud bioquímica del GP, NEP y la parte reticulada de la SN del ratón. Los resultados apoyan la hipótesis tripartita del pálido (108).

También es importante describir que se realizó un estudio que indica que el patrón colateral e inmunohistoquímico de las neuronas del GP con eferentes descendentes son distintos de otras neuronas del cerebro basal que tienen similares eferentes. Estos resultados también extienden los descubrimientos previos y sugieren que las neuronas del complejo pálido son heterogéneas con respecto a sus patrones de proyección. En particular, los presentes descubrimientos cuestionan las aseveraciones previas concernientes a la homología de los segmentos pálidos entre los primates y las especies de roedores (106).

FISIOLOGIA DEL GLOBO PALIDO

- Estimulación y lesión; inyección de diferentes sustancias (depresoras, facilitadoras, anestésicas).

Experimentos con animales:

Ya desde el precioso libro de Denny-Brown (1962) *The Basal Ganglia*, se analizaban los efectos de las lesiones del GP, entre los cuales se menciona: las lesiones bilaterales electrólíticas del GP de monos ocasionaron que éstos después del efecto de la anestesia fueran incapaces de pararse. Sus manos y pies durante la primera semana post-lesión, estuvieron incapacitados, quedaban con los codos, rodillas, y muñecas flexionadas y con los tobillos dorsiflexionados, con los dedos tanto de las manos como de los pies también flexionados. La boca quedaba apretadamente cerrada, igualmente que las quijadas rígidas. Cualquier intento para extender los brazos mientras el animal permanecía echado tenía como consecuencia una gran resistencia y la tendencia a regresar siempre a la postura original. Si se intentaba extender los dedos se observaban una serie de movimientos mioclónicos de los músculos flexores de los miembros superiores y extensores de la nuca. Cuando se introducía alimento dentro de la boca, parecía ser ésta como un tubo rígido además de que la cara del animal presentaba una expresión en sus ojos, al fijar al experimentador, como de dificultad (21).

Cuando un animal lesionado se topaba con un obstáculo, particularmente cuando caminaba hacia un rincón, su cabeza bajaba y continuaba cayendo hasta que la cabeza tocaba el suelo. El animal continuaba flexionando la nuca hasta el tope haciendo que su cabeza reposara en el piso y así permanecía en esta actitud peculiar hasta por 5 minutos. Luego el animal lentamente rotaba la cabeza y caminaba recto por sí mismo y seguía así hasta que repentinamente chocara con algo o se le aplicara algún estímulo

(21).

Al inicio hubo una completa falla de los reflejos de enderezamiento estando en postura de reclinado. Después de una semana los animales aprendían a enderezarse por sí mismos presentando una sacudida convulsiva, y entonces permanecían en una actitud tiesa curiosa, de la cual ellos se derrumbaban fácilmente. Si se les volteaba en el aire con las patas hacia arriba, los animales fallaban durante la caída pues no se volateaban para caer enderezados (21).

La conducta peculiar y las posturas de estos animales cuando son suspendidos en el aire, varían desde rigidez ofreciendo resistencia al movimiento hasta caer con las patas extendidas al piso cuando se les saltaban. Cabe mencionar que en estos estudios, muchas de las lesiones del globo pálido estaban acompañadas por lesión del ansa lenticular (21).

El tipo plástico de rigidez en monos con lesiones en el putámen o en el GP persisten por la duración del experimento, pero se hace menos intensa conforme el animal recupera habilidad para el movimiento (21).

Tiempo después, se realizó un experimento donde se lesionaba bilateralmente al GP de ratas hembra, las cuales vivían en un laberinto que era su habitat, siendo hiperactivas durante las 12 hr del ciclo de oscuridad pero no durante las 12 hr del ciclo de luz. Las ratas lesionadas exploraban menos que las controles durante el ciclo de luz pero no durante el ciclo de oscuridad. La conducta exploratoria que fue mucho más corta que las controles fue: hacer rasguños, acicalar, sentarse, olfatear,

levantarse y sentarse en el trasero. Se concluyó que las ratas controles son hiperactivas relativas a las ratas experimentales en esta situación exploratoria, y que las ratas lesionadas manifestaron cambios en su conducta característicos de los animales hiperactivos sobre todo en otras pruebas bajo condiciones similares, tales como la exploración durante el ciclo de luz, en donde las lesionadas eran hipoactivas con respecto a las controles (67).

Se ha pensado que el GP es la estructura eferente más importante del sistema motor extrapiramidal desde que el sistema estriatal fue descubierto por Vogt en 1911. Se le han atribuido diversas funciones, desde ser una estructura eferente como tal hasta el punto de vista de Hassler de que, en especial el globo pálido interno, es sólo una rama o asa en la cadena neuronal aferente a la corteza premotora, principalmente al área 6. Estudiando esto, se encontró que el efecto de la estimulación del NEP en el gato y de estructuras homólogas en humanos y primates, el pálido interno, consiste en un voltear contraversivo o giro o la desviación hacia el lado opuesto de los ojos, además de midriasis. Sin embargo, el giro de la cabeza (o de los ojos, si la cabeza está restringida) puede observarse por la estimulación de un gran número de estructuras que se extienden desde diferentes áreas corticales hacia la sustancia blanca, a través de sistemas especiales del diencéfalo al cerebro medio rostral con el tectum óptico (59).

La estimulación del GP de gatos, provocó movimientos de masticación, de tragar y movimientos de las patas hacia el hocico, lo que indicaría que el GP está implicado en el control

de la conducta de ingestión alimentaria (112).

También se menciona que la estimulación del GP produce inhibición de actividades sensitivas inespecíficas (Fikica y Sika, 26), mientras que en otro artículo se establece que en gatos y monos la estimulación del GP produce la inhibición de movimientos inducidos corticalmente (16).

En cuanto a los registros de la actividad sináptica que se produce en los sitios de proyección del GP o del NEP, (92) se establece que en los núcleos talámicos intralaminares y de la línea media se producen PPSE monosinápticos o secuencias de PPSE-PPSI por estimulación en el GP.

Aiko et al. (1) utilizando métodos más actuales y sofisticados, (método del (14C)deoxiglucosa) encontraron alteraciones en la utilización de glucosa cerebral local (UGCL) en ratas concientes durante la estimulación eléctrica del estriado y del globo pálido. La estimulación del GP produjo una conducta de giro hacia el lado opuesto de la estimulación muy marcada, mientras que la estimulación del estriado sólo provocó una conducta de voltear la cabeza hacia el lado opuesto. La estimulación unilateral del estriado incrementó la UGCL bilateralmente en el GP y en la sustancia negra en su parte compacta, pero sólo ipsilateralmente en el NEP, en la SN en su parte reticular y en el núcleo subtalámico. La estimulación similar del GP incremento la UGCL en el mismo GP, en la SN tanto en su parte reticulada como en la compacta, en el NEP, núcleo subtalámico, núcleo habenuar lateral, núcleo parafascicular del tálamo, capas profundas del colículo superior y núcleo

pedunculopontino, exclusivamente en el lado ipsilateral. Por lo tanto, estos resultados indican que la estimulación eléctrica induce cambios en la UGCL en las estructuras respectivas teniendo entradas tanto mono como transinápticas. Algunos cambios pueden también ser mediados por activación antidrómica. Estos resultados también sugieren que la activación de los procesos sinápticos tanto excitatorios como inhibitorios resultan en un incremento de la UGCL. Los efectos moduladores bilaterales de la estimulación estriatal, pueden cancelar en su salida la conducta de giro vista durante la estimulación palida y causar sólo el voltear la cabeza.

Uno de los trabajos que muestra lo que puede ser el substrato anatómico de la conducta de giro producida por la estimulación estriatal, es el siguiente. Se estudiaron las vías neurales en la médula espinal que median la conducta de giro en animales con lesiones con ácido kaínico del núcleo entopeduncular unilateralmente. La actividad de giro hacia el lado lesionado fue inducida, por ejemplo, con la administración de apomorfina (3 mg/Kg). La sección del funículo ipsilateral lateral al NEP lesionado, redujo significativamente el número de rotaciones inducido por la droga. También se hizo una lesión común de las secciones ventrolaterales y dorsolaterales de la médula espinal cervical. No obstante, la transección tardía fue mas efectiva que la anterior para bloquear la conducta de giro. Por otro lado, la lesión contralateral de la médula espinal no modifica la conducta de rodeo (turning). Por lo tanto estos descubrimientos sugieren que las fibras cruzadas que descienden en el cuadrante dorsolateral directamente de los ganglios de la base o mediante

relevos sinápticos en el tallo cerebral bajo pueden ser el substrato anatómico de la conducta de giro producidas por la estimulación estriatal (72).

Si recordamos que la formación reticular (FR) es la unidad polisensorial por excelencia, es de interés mencionar el trabajo sobre la estimulación del NC, NEP Y SN, y su efecto en la formación reticular bulbar; siendo que la estimulación de estos núcleos de los GB provocaron respuestas unitarias en la FR. La mayoría de las células reticulares que fueron afectadas por los GB fueron también receptoras a entradas somato-sensoriales de la cara. Estas unidades con propiedades sensoriales fueron influenciadas por la estimulación de los GB. Estas áreas de la FR afectadas por los GB dan origen a porciones del tracto reticuloespinal y además suministra el acceso de los GB a la vía final común (53).

En cuanto a lesiones, se ha descrito que en perros, gatos y monos la lesión unilateral parcial del GPI o del NEP, según sea el caso, no produce problemas motores (113). Sin embargo, también se ha descrito que en algunos experimentos en los que se ha destruido bilateralmente el GP, se ha observado hipocinesia en los animales (111).

Sin embargo, las microinyecciones de un antagonista de la substancia P, o un agonista de GABA (muscimol), dentro del NEP reduce el tono muscular en ratas espásticas genéticamente de manera dependiente de la dosis y del tiempo. Inyecciones similares dentro del tálamo ventral, de la zona incerta o de la amígdala no tienen efecto sobre el tono muscular. El efecto

relajante muscular del antagonista de la substancia P inyectado dentro del NEP fue bloqueado por la co-inyección de substancia P. Estos datos sugieren que los mecanismos dependientes de la substancia P y de GABA en el NEP median la regulación del tono muscular (114).

Además, otro de los trabajos donde se muestra que la locomoción se ve afectada al dejar fuera de sus funciones al globo pálido es el siguiente. Se inyectó bilateralmente con agonistas de GABA (muscimol) o antagonistas (picrotoxina) en 4 sitios de terminales gabaérgicas del cuerpo estriado de ratas, midiendo el efecto sobre la actividad locomotora espontánea o la auto-estimulación hipotalámica de intervalo-variable. Se encontraron cambios significativos en la actividad locomotora en los 4 sitios probados. Dos de estos sitios, el globo pálido anterior y el núcleo ventromedial talámico, también reciben proyecciones GABAérgicas del núcleo acumbens o de otras estructuras de los ganglios de la base; en estos dos sitios, la inyección de muscimol (depresor) o picrotoxina (facilitador), tienen el mismo efecto sobre la auto-estimulación que sobre la actividad locomotora. Los otros dos sitios probados, el núcleo entopeduncular y el núcleo subtalámico, no reciben proyecciones del acumbens; en estas dos estructuras el muscimol aumentó la actividad locomotora pero abolió la autoestimulación; la picrotoxina no tuvo efectos significativos. Estos resultados confirman previos reportes de que el sistema GABAérgico descendente del estriado puede mediar una simple, innata secuencia motora (locomoción), pero falla para mostrar la participación específica de estas vías en conductas aprendidas

(auto-estimulación) (118).

Del trabajo anterior se concluye que tanto la locomoción como la autoestimulación mostraron un incremento inicial después de la picrotoxina, y depresión después del muscimol. Pero la respuesta bifásica locomotora al muscimol (depresión, seguida por hiperactividad), y la relación dosis-respuesta irregular, muestran que el GP es una estructura funcionalmente no homogénea. Las proyecciones GABAérgicas al GP incluyen fibras que se originan en el núcleo acumbens y en el estriado, y también ha sido reportado que las inyecciones de muscimol dentro de puntos situados en el GP más posteriormente o son cataleptogénicos, o pueden quizá ser uniformemente estimulantes (118).

En el mismo año (1987) se reportó un trabajo sobre los efectos en la actividad locomotora mediados por el circuito acumbens-pálido al lesionar el núcleo dorsomedial del tálamo (DMT), la corteza prefrontal medial (MPC) y el NPP. Partiendo de la evidencia substancial de que la proyección GABAérgica acumbens-pálido ventral muestra el primer enlace en la expresión conductual de la estimulación dopaminérgica mesolímbica y que la activación locomotora resultante de la estimulación de los receptores dopaminérgicos en el acumbens se altera al destruir las células de la región del PV o por inyección de GABA o sus agonistas, se hicieron lesiones electrolíticas o con ácido iboténico dentro de las regiones terminales del PV, o sea, el DMT, MPC Y PPN. Estas lesiones se hicieron en ratas con denervación previa con 6-hidroxidopamina e inyección de

apomorfina en el acumbens con el objeto de estudiar la respuesta locomotora "supersensitiva". Encontrándose que las lesiones en el DMT, pero no en la MPC o el PPN, disminuyen significativamente la locomoción supersensitiva estimulada con apomorfina. Las lesiones del DMT también disminuyen la activación locomotora producida por la inyección de picrotoxina (antagonista de GABA) dentro del PV. Estos resultados indican que al menos una de las interacciones del circuito acumbens-pálido que median la activación conductual locomotora depende de la integridad de las fibras que proyectan del PV a, o a través del DMT; es decir, que el circuito acumbens-palidotalámico juega un papel crucial en trasladar los efectos de la actividad dopaminérgica mesolímbica al circuito motor bajo responsable de la conducta locomotora en la rata (111).

Otro estudio reciente que apoya lo anterior, es el realizado en monos concientes, inyectándoles un aminoácido excitatorio, ácido kinurénico, dentro del segmento medial del GP, lo que les provocó disquinesia de los brazos contralaterales. En la mayoría de los aspectos la disquinesia fue indistinguible de los desórdenes que se producen por la ablación, o la inyección de antagonistas gabaérgicos dentro del núcleo subtalámico. Las inyecciones del ácido kinurénico dentro del segmento lateral del GP, en contraste, no producen disquinesia. Los efectos de dicho ácido se atribuyen al bloqueo de la neurotransmisión del núcleo subtalámico al segmento medial del GP, y los resultados sugieren que el neurotransmisor utilizado por esta vía es un aminoácido excitatorio (98).

Lo anterior se ve reforzado por el trabajo de DeLong et al.

(19) quienes estudiaron las relaciones neuronales a los movimientos activos de partes individuales del cuerpo por estimulación somatosensorial tanto en el GPE como en el GPI y el NST en monos despiertos. Reportan que el 47, 29 y 28 % de las células del GPE, GPI y NST respectivamente, descargan en relación a movimiento activo de los brazos; 10, 11 y 15 % a movimientos de las piernas, y 22, 22 y 18 % a movimientos orofaciales. De las neuronas cuya actividad se relacionó a los movimientos de los brazos, 26, 16 y 21 %, descargaron en relación a movimientos de las partes distales de la extremidad. De las células cuya descarga se relacionó con los movimientos activos de la extremidad, 37, 22 y 20 %, también respondieron a la rotación pasiva de la articulación. En ambos globos pálidos, las neuronas relacionadas con movimientos de las piernas fueron localizadas centralmente en las dimensiones rostrocaudal y dorsoventral. En contraste, las células relacionadas con movimientos de los brazos fueron localizadas enteramente a través de la extensión rostrocaudal de ambos segmentos, aunque en mayor número caudalmente. En las porciones centrales las células estuvieron situadas grandemente en las neuronas inferior y lateral a las relacionadas con el movimiento de las piernas.

En los tres núcleos (GPE, GPI y NST), las neuronas con propiedades funcionales similares fueron algunas veces agrupadas juntas. Dentro de las áreas de brazos y piernas, no obstante, no hubo evidencia clara de una organización simple de grupo relacionada a diferentes partes de la extremidad (19).

Estos estudios apoyan la evidencia de un papel de los

ganglios de la base en el control de los movimientos de las extremidades. La demostración de entradas sensoriales específicas no cutáneas junto con la demostración previa de una relación de la actividad neuronal a los parámetros del movimiento sugieren un papel específico de los ganglios de la base en la función motora y un papel prominente en los mecanismos propioceptivos (19).

La demostración de una organización general somatotópica del movimiento relacionada a neuronas en el GPE, GPI y NST, provee un mejor entendimiento de las bases anatómo-fisiológicas de los síntomas de la disfunción de los GB en los humanos (19).

No obstante se puede mencionar que aunque la función exacta del circuito neuronal de la corteza cerebral hacia los ganglios de la base y el tálamo, y la corteza frontal posterior no se han entendido aún, los ganglios de la base han sido tradicionalmente considerados partes críticas del sistema motor, teniendo suficientes evidencias que lo apoyan. Así, el estriado ventral-pálido ventral representan una parte integral del sistema motor. Además, el sistema dorsal y ventral estriato-pálido aparentemente dan origen a las proyecciones trans-talámicas que tienen un mayor o menor acceso directo a las vías corticoespinal y corticoreticuloespinal. Sin embargo, esto no significa que las funciones del sistema ventral estriato-pálido son en todos los aspectos similares a las funciones de las partes más dorsales del sistema estriato-pálido. Por el contrario, las diferencias en las conexiones extrínsecas entre varias partes de los ganglios de la base quizá ciertamente reflejan diferencias individuales. El sistema estriato-pálido ventral está fuertemente relacionado con la iniciación del movimiento en respuesta a estímulos emocional o

motivacionalmente intensos (39).

Además de la hipocinesia, trastornos en el beber, comer y caminar en línea recta fueron observados al destruir bilateralmente el GP (NEP), existiendo una relación directa entre el tamaño de la lesión y el grado de alteración, la cual disminuía a través del tiempo, de nuevo en función del tamaño de la lesión efectuada; los gatos con lesión mayor, incluso, se les tenía que alimentar pues hasta sus movimientos masticatorios eran dificultosos, pareciendo como si masticaran al revés; recuperando tales funciones de comer y beber al diesiseisavo día en promedio y la de caminar al cuarto día; los sujetos con la lesión menor, comían, bebían y caminaban en línea recta al tercer día en promedio (31).

? La afagia y adipsia mencionadas, también han sido descritas por Morgane (Tomado de Szabo, 112) después de la lesión del GP o del NEP. Este hecho, según Szabó (112), puede deberse a una imposibilidad motora transitoria para efectuar actividades especializadas como son el comer y beber. Este trastorno motor, sin embargo, es sólo transitorio. La afagia y adipsia se explican si se considera que existe una vía comprobada que une al GP con el hipotálamo en donde se encuentran los centros que regulan la ingestión de alimentos y de líquidos. El hecho de que embriológicamente el GP y el NEP deriven del primordio hipotalámico también justificaría la participación de estas estructuras y el hipotálamo en la regulación de la ingestión.

Incluso se ha reportado que la lesión bilateral del GP en ratas produce desórdenes neurometabólicos y afagia, los cuales

matan a las ratas machos pero no así a las hembras, por lo que se considera que dichas alteraciones dependientes del sexo (49). De hecho, uno de los resultados colaterales de este trabajo, es precisamente el de la mortalidad después de la sola implantación de las cánulas en el GP de ratas machos, lo cual coincide con el reporte anterior.

Estudios en humanos:

Los efectos de la estimulación pálida en el hombre han sido estudiados por vez primera en el curso de las operaciones empleando técnicas estereotáxicas. Estos descubrimientos han sido comunicados sólo brevemente. La estimulación bipolar del pálido interno o externo con altos voltajes a 20 por seg. produce despertar tanto en pacientes con anestesia ligera como profunda. El paciente abre sus ojos, intenta orientarlos por sí mismo y muestra dilatación de las pupilas. En el caso de los pacientes con corea de Huntington, el efecto del despertar después de la estimulación del área entre el pálido externo e interno, a pesar de la anestesia profunda, fue que el paciente se tornó reactivo a su medio ambiente y fue capaz de decir unas pocas palabras; él recayó en la anestesia profunda después del final de la estimulación. Repetidamente, la estimulación causó inhibición respiratoria y aunque hubo paro, se recuperó brevemente al finalizar la estimulación (38).

Durante la estimulación del GPE el electroencefalograma (EEG) mostró actividad periódica de alto voltaje la cual se desarrolló sobre toda la corteza cerebral en ambos hemisferios. Sólo ocasionalmente se mostró la desincronización típica de la

respuesta del despertar electrográfico en animales. Los pacientes concientes, operados bajo anestesia local, pierden contacto con su medio ambiente durante la estimulación del pálido y son incapaces de ejecutar movimientos complejos o de hablar con precisión. La estimulación a baja frecuencia de 4 y 8 por seg. presenta un efecto definido del despertar pero induce respuestas de reclutamiento de alto voltaje en la corteza. Durante la estimulación la mayoría de los pacientes consistentemente mostraron una tendencia a mirar al lado contralateral. Algunos pacientes mostraron ansiedad e inquietud durante la estimulación del GPI a alta frecuencia o a voltajes arriba del umbral, y describieron una sensación de presión o calor en el pecho y ocasionalmente una sensación de ansiedad vital en el pecho izquierdo; algunos de los pacientes incluso a veces gritaban ansiosamente cada vez que la estimulación se repetía (38).

Cuando el GPI se estimulaba en pacientes con atetosis, torsión-distónica desordenes coreiformes, con choques eléctricos simples pueden algunas veces disparar una reacción hiperquinética de duración prolongada (38).

En contraste a las expectativas, la destrucción del GPI, ejecutada unilateralmente en más de 180 pacientes con desórdenes extrapiramidales, no causó síntomas parkinsonianos en el lado contralateral. El parkinsonismo es así no atribuible a lesión pálida y no es un síndrome pálido. El único efecto inmediato de la destrucción unilateral del pálido en el parkinsonismo es la supresión de la rigidez y reducción del temblor. En varios desórdenes hiperquinéticos, tales como la corea, atetosis y torsión distónica, la actividad motora hiperquinética también se

reduce durante el curso de la operación especialmente por la destrucción del GPI (37).

Siguiendo la casi completa destrucción unilateral por coagulación del pálido, especialmente del GPI, se observan bostezos, incrementa la somnolencia, se cierran los ojos, dificultad para contactar con el medio ambiente, se detiene el habla espontánea, sueño o casi un breve estado agudo de desorientación o amnesia, pero desaparecen después (37). Puede aparecer euforia transitoria en el período postoperatorio, como lo enfatizó Walker (117), pero es también reversible. No obstante, la lesión del pálido, produjo cambios más duraderos tales como disminución de la auto-conciencia, disminuye levemente la capacidad crítica y disminuye la espontaneidad.

Como un resultado del daño al GPE, el sistema neuronal del GPI, el núcleo subtalámico, el núcleo rojo y la formación reticular quedan desinhibidas y fuera de control. Entonces las vías neuronales que vienen del núcleo ventrolateral y anterolateral del tálamo al área 6a alfa y 6a beta también conducen un afluente excesivo de impulsos. La interrupción quirúrgica de esta cadena neuronal y de las fibras que bajan de los campos corticales extrapiramidales disminuyen el número de impulsos patológicos al sistema motor periférico y así es como se llega a observar clínicamente la disminución de la hiperquinesis atetósica. No obstante existe también una pérdida de control dentro de las vías que descienden directamente del pálido externo a la formación reticular y al núcleo subtalámico después de la interrupción quirúrgica del sistema pálido-tálamo-cortical; esto

se observa por el hecho de que semanas o meses después la hipercinesis atetósica algunas veces reaparece (37).

En otro trabajo, también en sujetos humanos, con el fin de mejorar los síntomas presentes en pacientes con enfermedades originadas en los ganglios de la base, se ha lesionado bilateralmente el GP y no se ha observado sintomatología motora anormal, pero se observa de nuevo que se deprime la rigidez y disminuye el temblor. El problema en estos casos, es que también se producen defectos de tipo psicológico como son la disminución de la capacidad crítica y la espontaneidad, disminución de la conciencia de sí mismo, confusión y halucinaciones. Estos últimos hechos han provocado el abandono de esta técnica como método terapéutico (37).

Registros de actividad unitaria y estudios inmunohistoquímicos, bioquímicos.

Con el objeto de describir el desarrollo de los patrones de la actividad neuronal espontánea en el NC, GP-NEP, y SN y comparar las características de su disparo espontáneo en las neuronas de estas estructuras, se realizó un estudio en pollitos de 1 a 60 días de nacidos y gatos adultos (50). Se encontraron 5 tipos de patrones de disparo espontáneo en estas neuronas: 1) la media de intervalos interespiga (IIEs) disminuyeron con la edad; 2) la ocurrencia de neuronas con IIEs más cortos que la media (menor de 400 mseg) se incrementaron con la edad; 3) la ocurrencia de neuronas con brotes de actividad incrementaron con la edad; 4) los brotes de actividad se hacen más complejos con la edad; y 5) la ocurrencia de la frecuencia de disparo en las neuronas con brotes de actividad incrementan con la edad. Las

neuronas dentro de cada región de los ganglios de la base tienen patrones característicos de actividad espontánea. No obstante, el desarrollo de los patrones de la actividad espontánea neuronal fueron diferentes en cada estructura. La actividad espontánea de las neuronas del GP-VEP y de la SN maduraron antes que la actividad espontánea de las neuronas del NC. Así, el disparo espontáneo puede madurar en los núcleos de salida de los ganglios de la base antes de su maduración en el NC.

La actividad unitaria extracelular registrada en el globo pálido de monos Macaca despiertos e intactos o despiertos pero con parkinsonismo producido por la inyección de la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1.2.3.6.-tetrahidropiridina (MPTP), durante movimientos pasivos de sus miembros dió la información siguiente: los animales con parkinsonismo mostraban que casi el 90 % de las neuronas nigrales del tipo compacto se degeneraron; en los animales intactos sólo el 17 % de las neuronas pálidas respondieron a estímulos naturales. Como ha sido reportado por otros, las respuestas estaban típicamente relacionadas a movimiento del tipo de un brinco único contralateral y en sólo una dirección. En los animales con parkinsonismo, sin embargo, muchas neuronas respondían, vigorosamente, a alguna estimulación. En muchas de estas neuronas las respuestas fueron provocadas por movimientos más allá de un brinco tanto de sus miembros superiores como de los inferiores de ambos lados y en más de una dirección. El incremento en el número y magnitud y pérdida de especificidad de las respuestas fueron mucho más grandes en el segmento pálido interno (núcleo

entopeduncular), el número de neuronas que respondieron se cuadruplicaron. Estos resultados sugieren que los mecanismos dopaminérgicos regulan específica y selectivamente a los ganglios de la base. En animales con funciones dopaminérgicas decrementadas, las respuestas motoras excesivas y no selectivas pueden explicar los 3 signos principales del parkinsonismo: rigidez, tremor y akinesia (27).

En un estudio sobre actividad neuronal del globo pálido de primates relacionada con la dirección del movimiento bajo una tarea visuomotora de rastreo (visuomotor step-tracking task), se encontró, que como en el putámen, la actividad de casi la mitad de las neuronas en el GPE y en el GPI estuvieron relacionadas con la dirección del movimiento. Las células con patrones únicos de actividad similar a la actividad muscular fueron raras, aunque muchas neuronas pálidas presentaron respuestas "sensoriales" de corta latencia a los efectos de carga estática y/o dinámica, igual que en estudios previos las neuronas de putámen; además de que las respuestas del GP ocurrían en cierto modo más tarde e incluían respuestas bidireccionales. Algunas neuronas del GP ventral parecen codificar información acerca de características específicas de los ensayos, pero la mayoría de las respuestas fueron no específicas sugiriendo relaciones a características más generales de la tarea (58).

El estudio anterior se ve reforzado por lo siguiente: se registró la actividad de neuronas únicas del GP en monos entrenados a ejecutar 5 tareas de movimientos diferentes con la muñeca del brazo; tales tareas fueron diseñadas para disociar varios tipos de movimientos. La mayoría de las neuronas tuvieron

cambios en su actividad relacionados a los movimientos guiados visualmente y no a los movimientos auto-guiados (self-placed movements). Los cambios de actividad más importantes fueron vistos durante los movimientos de velocidad (prompt), balísticos y de saltos en pasos (step-tracking) además de encontrar que varias neuronas se relacionaron sólo a los movimientos balísticos (57).

Estos trabajos se ven reforzados fuertemente por el trabajo mencionado antes de De Long (19) sobre la organización somatotópica en el GP.

Me parece interesante mencionar un trabajo en el que se estudia la participación del globo pálido en el ciclo sueño-vigilia. Se registró con microelectrodos extracelulares la actividad neuronal pálida de gatos durante la vigilia (V), el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño paradójico (SPd). Sobre la base de la modificación del grado de disparo y los patrones durante el ciclo sueño-vigilia, se distinguieron 5 grupos de neuronas. Dos de estos grupos fueron caracterizados por un incremento intenso del grado de disparo en V y SPd. y, en uno de éstos, este incremento precedió a la activación cortical en la transición SOL-SPd. por un promedio de 26 seg. El papel jugado por el área basal del cerebro medio en la regulación del ciclo sueño-vigilia aún se discute (108).

FUNCIÓN DEL GP EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

El núcleo basal de Meynert en la rata comprende un grupo difuso de neuronas magnocelulares situadas en la base del cerebro anterior; dentro de la región de la sustancia innominada,

del pálido ventral y la parte ventral del pálido dorsal. Este grupo de células da la principal inervación extrínseca colinérgica de la neocorteza y recientemente se han enfocado hacia ella varios estudios funcionales. Tales estudios están garantizados ya que existe un cuerpo considerable de evidencia de que las drogas colinérgicas pueden afectar los procesos cognitivos, incluyendo la atención y la memoria, en el hombre y en otros animales (25).

Existen por lo menos 20 trabajos que examinan la secuela conductual de las lesiones de la porción basal del cerebro anterior, intentando destruir el núcleo basal de Meynert (nbM), para hacer inferencias acerca de las funciones de esta proyección colinérgica a la corteza cerebral. Además existe un gran consenso acerca de los efectos conductuales de estas lesiones del nbM, así como muchos estudios han empleado paradigmas conductuales parecidos. Así es generalmente aceptado que semejantes lesiones modifican la retención de condicionamiento de prevención pasiva y la adquisición y retención de ciertos condicionamientos en laberintos motivados apetitivamente o aversivamente. Hay también evidencia de las deficiencias en la ingestión en el período post-operatorio, hiperactividad y deterioro sensoriomotor (25).

No obstante habían reportes contradictorios; por ejemplo, algunas veces se reportaba alteración en la retención en una prevención pasiva y otras veces no. Es por esto que el grupo de Everitt realizó el siguiente estudio: lesiones inducidas con ácido iboténico en el pálido ventral y en la región de la

sustancia innominada, el pálido dorsal o ambos, sobre la adquisición y la retención de una discriminación visual en la rata (25). Las lesiones del pálido ventral y grandes lesiones tanto del pálido ventral como del dorsal, dañaron severamente tanto la adquisición como la retención de la discriminación condicionada. Las lesiones del pálido dorsal tienen efectos similares pero no tan marcados. Las mismas lesiones también dañan la retención de una tarea de evitación pasiva, pero no tienen efecto sobre una tarea de aversión gustativa condicionada. Las investigaciones neurobiológicas revelaron que las lesiones destruyeron las neuronas colinérgicas en el núcleo basalis magnocelular y causaron reducciones en la actividad de la colina acetiltransferasa cortical alrededor del 30 - 40 %. Con un análisis de contingencia de los datos conductuales, neuroquímicos y neuroanatómicos, se encontró que aquellos animales con el decremento más grande en la actividad de la colina acetiltransferasa, o las áreas más grandes de pérdida neuronal tanto en el GP dorsal como el ventral, fueron más dañados en la retención de la discriminación condicionada (25).

Los mismos autores probaron la hipótesis de que los déficits en un aprendizaje condicionado discriminativo producido por el ácido iboténico que induce lesión del GP ventral y de la sustancia innominada son producidos por pérdida de las células colinérgicas magnocelulares en el núcleo basalis y en las regiones adyacentes. El experimento 1 replicó el ya descrito antes y el experimento 2 examinó los efectos del ácido quisquálico que inducen lesiones también en el GP ventral y en la sustancia innominada. De acuerdo a la mayoría de las

medidas de aprendizaje empleadas, el ácido quisquálico falló en modificar el aprendizaje condicionado, dicho ácido produjo un grado profundo de deterioro de neuronas colinérgicas que lo que produce el ácido iboténico, medido en términos de reducciones en la actividad de la colina acetiltransferasa cortical. Un análisis histológico e inmunoquímico mostró que las lesiones inducidas con ácido quisquálico, no así las lesiones producidas por el iboténico, tienden a producir menos daño al GP dorsal y a las neuronas parvocelulares del GP ventral y la sustancia innominada. Los presentes resultados cuestionan las interpretaciones del trabajo previo de los efectos conductuales de las lesiones producidas por el iboténico en el GP ventral/sustancia innominata en términos del daño producido sobre las células colinérgicas que son proyectadas corticalmente del núcleo basalis, y sugieren que el ácido quisquálico, aunque tampoco es específico en sus efectos excitotóxicos, es quizá más selectivo para producir daño a las neuronas colinérgicas en el GP ventral/sustancia innominata que el ácido iboténico (97).

En un estudio más reciente (24) se reafirman los resultados anteriores además de brindar nueva información acerca de que la depleción de dopamina estriatal producida por infusiones de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) dentro de la región medial del núcleo caudado ventral, deteriora la ejecución de la discriminación visual simultánea. La depleción de noradrenalina cortical producida por lesiones con 6-OHDA dentro del haz noradrenérgico dorsal también solo o en combinación con lesiones con ácido iboténico de la sustancia innominada no tienen efecto sobre la

adquisición de la discriminación. Se concluye entonces que las lesiones con ácido iboténico de la sustancia innominada o del globo pálido dorsal afectan el aprendizaje y la ejecución de una discriminación visual condicionada y deteriora el aprendizaje "reversal" sin afectar la capacidad de discriminar los eventos visuales. Estos resultados son comparados con aquellos que siguen de la depleción cortical de noradrenalina o pérdida de dopamina estriatal (24).

3. LATERALIZACION DE FUNCIONES

Como se verá en la sección dedicada a método, este trabajo trata del efecto de la aplicación de un anestésico local en el globo pálido derecho sobre un condicionamiento instrumental de prevención pasiva; es decir, el estudio de la función del globo pálido unilateral en el proceso de aprendizaje y memoria. Por lo mismo, es importante mencionar brevemente el marco teórico en el que nos basamos para decidir sobre tal técnica.

¿Dos cerebros?. La organización corporal del mamífero lo provee de dos pulmones, dos riñones y órganos pares, tales como los ojos, los oídos y las extremidades. En cierta forma, también lo provee de un doble cerebro. Apreciando al cerebro en su estructura y capacidad funcional, ambas mitades pueden considerarse como gemelos en espejo, cada mitad con un conjunto completo de centros para las actividades sensoriales y motoras del organismo: para la visión, la audición, los movimientos musculares, etc. Cada hemisferio está asociado con un lado del organismo; el cerebro derecho rige el lado izquierdo, y el cerebro izquierdo al derecho. Sin embargo, la influencia de cada hemisferio no siempre está restringida en esta forma; cuando se lesiona una zona de uno de los hemisferios, la zona correspondiente del otro hemisferio puede realizar las funciones del primero, y controlar en esa forma las que corresponden a ambos lados del organismo. En resumen, cada mitad del cerebro, en forma amplia, puede funcionar como cerebro completo.

Desde luego, anatómicamente ambas mitades del cerebro se

encuentran unidas, y normalmente funcionan como un sólo órgano. No sólo están unidas por el tallo común que desciende del cerebro a la médula espinal, sino también por varios puentes de cruzamiento entre ambos hemisferios. Es especialmente importante el sistema de conexión entre ambas mitades que se encuentra en la parte alta del cerebro. Los hemisferios cerebrales están unidos por haces nerviosos separados, llamados comisuras, que comunican centros recíprocos en ambos hemisferios. El más notable de estos puentes es un amplio cable conocido como la gran comisura cerebral o, en forma más técnica, como el cuerpo calloso (109).

Esta estructura masiva, particularmente grande en los primates y de mayor tamaño en el ser humano, contiene la mayor parte de los millones de fibras nerviosas que conectan las dos mitades de la corteza cerebral, la mayor estructura integradora del cerebro (109).

Unas cuantas áreas como la visual primaria y las somestésicas de la mano y el pie son "ciegas" para el cuerpo calloso. Para todas las demás áreas existe una unión de imagen en espejo. Hay unos 200 millones de fibras en el cuerpo calloso humano, y en estas fibras hay un tráfico incesante. Si suponemos que cada fibra tiene una frecuencia de descarga de 20 impulsos por segundo, nuestro cuerpo calloso ¡ahora estaría transportando 4000 millones de impulsos por segundo!. Este tráfico inmenso conserva los dos hemisferios cerebrales trabajando juntos (23).

El tamaño del cuerpo calloso y, obviamente su posición privilegiada sugieren que debe ser crucial para la realización adecuada de las funciones cerebrales. Sin embargo, hace muchos años, los neurocirujanos descubrieron con gran sorpresa que,

cuando se cortaba el cuerpo calloso (tal como hay que hacerlo, en ocasiones, por razones clínicas), esta incisión de las fibras de conexión producía cambios escasos o apenas perceptibles, en las capacidades del paciente. Lo mismo ocurría en los casos raros de pacientes que carecían de cuerpo calloso debido a fallas congénitas de desarrollo. Los experimentos realizados en monos a los que se cortó el cuerpo calloso tendieron a confirmar la aparente falta de daños debidos a esta operación (109).

Intrigados por el problema de la gran comisura cerebral (la singular capacidad del cerebro de seguir funcionando sin menoscabo al cortar o no existir el cuerpo calloso), Sperry y sus colegas empezaron una investigación intensiva del asunto. De ella surgió una nueva técnica para analizar la organización y el funcionamiento del cerebro. La técnica consiste esencialmente en el estudio o utilización del cerebro separado por bisección. Los hemisferios se dividen quirúrgicamente, de manera tal que el funcionamiento de cada mitad se pueda estudiar por separado. Se efectuó una serie de experimentos en animales, empezando con gatos, y continuando con monos y chimpancés. Los resultados no se restringen a los animales; también hubo oportunidad de estudiar pacientes humanos operados a causa de epilepsias severas y que han salido de la operación con un cerebro dividido en dos partes, pero libres de convulsiones y disfrutando de la mayor parte de sus facultades. La técnica de la operación no sólo corta el cuerpo calloso, sino también las demás conexiones entre el lado derecho y el izquierdo del cerebro a través de la parte superior del tallo cerebral (109).

En la mayor parte de sus actividades, gatos y monos con bisección central se distinguen muy poco de los animales normales. No revelan signos notables de detrimento de coordinación, mantienen sus funciones internas, están alertas y activos, responden en forma usual, y realizan las pruebas estándar de aprendizaje, casi de la misma manera que los animales normales. Sus rasgos individuales de personalidad y temperamento no sufren cambios (109).

Fueron necesarias pruebas especialmente diseñadas para mostrar que, después de la bisección del cerebro, los sujetos, después de todo, no son completamente normales. La primera demostración convincente fue proporcionada por Ronald E. Myers, en 1951; él encontró que, al estar cortado el cuerpo caloso, lo que había sido aprendido por un hemisferio no se transfería al otro. De hecho, los dos lados podían aprender soluciones opuestas al mismo problema experimental, de tal manera que la respuesta del animal a una situación dada dependía de cuál lado del cerebro estaba recibiendo el estímulo disparador. Era como si cada hemisferio constituyera un dominio mental separado, operando sin consideración alguna -de hecho completamente sin darse cuenta- de lo que sucedía en el otro hemisferio. El animal con cerebro dividido en dos partes se comportaba en las situaciones de prueba como si tuviese dos cerebros completamente separados entre sí (109).

Y así, los experimentos que siguieron dieron una luz sobre el fenómeno de los dos cerebros; desde el efecto de cortar el cuerpo caloso y el quiasma óptico con el objeto de que cada ojo envíe sus mensajes únicamente al hemisferio del mismo lado, hasta

tareas complejas de aprendizaje, diferentes al visual, tales como discriminación por tacto, aprendizaje motor y otras. Los estudios de la atención en el sujeto con dos cerebros separados, realizados por Trevarthen o Gazzaniga, y sus interesantísimos resultados sobre el hemisferio dominante aún teniendo la bisección y todas estas indicaciones tan notables de la duplicación de la maquinaria psíquica, dan origen a un sinúmero de nuevas preguntas acerca del papel que desempeñan la atención, la percepción y la motivación en el proceso de aprendizaje. Además, existen numerosas implicaciones filosóficas intrigantes. Cuando se divide el cerebro, vemos dos "entes" separados, esencialmente un organismo con dos unidades mentales, cada una con su propia memoria y voluntad compitiendo por el control del organismo. Aquí surge la tentación de especular si el cerebro intacto normal en ocasiones no estará sujeto a conflictos atribuibles a la doble estructura del cerebro. ¿Cómo resuelve un animal con bisección el dilema de ser condicionado a dos respuestas directamente opuestas a un problema dado? Supongamos que se le confronta con una situación en la cual debe escoger dos respuestas "correctas". ¿Puede dominar el conflicto o se paraliza, como sucede en el burro del proverbio parado entre un saco de avena y un montón de heno? (109).

Completando la idea que ha establecido Sperry con todas sus experiencias, a saber, que todo lo que "ingresa" en el hemisferio derecho (el llamado hemisferio menor) es desconocido para el individuo que está hablando y que solo está en comunicación con lo que "penetra" en el hemisferio izquierdo, el hemisferio

dominante. Este es el único que puede comunicar con el lenguaje. Como afirma Sperry, es el hemisferio que habla. Además, en relación con este hemisferio está el concepto consciente de "self" que reconoce ser la misma persona que antes de la operación. Originalmente este self -yo- tenía un cerebro con dos hemisferios, pero ahora ¡sólo tiene la mitad de un cerebro!. Esto es lo que ha efectuado la sección del cuerpo calloso, pero el individuo sigue todavía desempeñando muy bien las acciones ordinarias de la vida (23).

Como se mencionó antes, nunca se observa indicio de transferencia cruzada del hemisferio derecho al izquierdo, y por lo tanto, a la experiencia consciente del individuo. Sin embargo, existe cierta transferencia a nivel emocional o conductivo bruto. Debe recordarse que en la región hipotalámica y de hecho en todo el tallo cerebral, hay comunicación normal a través de la línea media. La sección operatoria se limita a la comisura cerebral. Pero en realidad no hay contenido informativo en la transferencia a estos niveles inferiores, sólo un cambio de estado de espíritu. Esta misma transferencia vaga, de contenido informativo mínimo, también puede presentarse con el miedo o con otros trastornos emocionales (23).

En conclusión, podemos decir que el hemisferio derecho es un cerebro muy desarrollado, excepto que no puede expresarse con palabras; por lo tanto, no puede descubrir ninguna experiencia de conocimiento que podemos reconocer. Sperry considera que hay otra conciencia en el hemisferio derecho, pero que su existencia queda oscurecida por la falta de lenguaje expresivo. Por otra parte, el hemisferio izquierdo tiene una capacidad de logro

lingüístico normal, de manera que puede reconocerse como asociado con la existencia primordial del ego o del self, con todas las memorias del pasado antes de seccionar la comisura (23).

Las creencias anticuadas son tan difíciles de abandonar en el mundo de la ciencia como en cualquier otro campo de las actividades humanas. Una creencia profundamente arraigada es el hecho de que la lateralidad es una característica específicamente humana. Esta idea se basaba en que el uso de la mano derecha, el lenguaje y la lateralidad del cerebro, surgieron de nuevo con la aparición del ser humano. Esta parecía ser una de las principales razones, o al menos la central, para hablar de la originalidad del hombre dentro del reino animal. Como sabe cualquier investigador social, los sistemas de creencias son muy difíciles de cambiar, incluso cuando hay fuertes evidencias en su contra. La lateralización hemisférica del tipo humano no es común entre las especies de mamíferos. Al restringir su conclusión a los mamíferos, Levy excluyó automáticamente la notable investigación de Noftebohm, quien ha mostrado la lateralización izquierda para el control del canto en los pájaros (citado por 85).

Con el objeto de ampliar dicho conocimiento, el grupo de Denenberg (citado por 85) realizó estudios con cepas diferentes de ratas del laboratorio en diferentes pruebas (actividad de campo abierto, elección espacial izquierda-derecha, aversión al sabor, etc.), siendo que la interpretación más correcta de sus resultados es que el hemisferio derecho es dominante en los siguientes casos: a) en la actividad de campo abierto con el

grupo que recibía manipulación además de enriquecimiento en la vida temprana b) en la elección espacial con el grupo manipulado en la infancia y c) en la posición del rabo en las ratas estándar de laboratorio (85).

En todos los casos, a excepción de dos en los cuales hubo diferencias de lateralidad, el grupo con el hemisferio derecho intacto mostró mayor ejecución que el grupo con el hemisferio izquierdo intacto, cuando los dos grupos de lesión se comparaban directamente (85).

Por los datos obtenidos se sugiere que una función principal de la manipulación consiste en reducir la reactividad emocional del hemisferio izquierdo. Los grupos manipulados con un hemisferio izquierdo intacto o con ambos hemisferios intactos, consumían más leche (es decir, tenían menos temor) que el grupo con hemisferio derecho intacto. Se observa el mismo patrón con los datos de la tendencia a matar ratones. En ambos experimentos, el hemisferio izquierdo menos emocional actúa para inhibir al hemisferio derecho más emocional, con las consecuencias de que se consume más leche endulzada durante los ensayos de extinción y se matan menos ratones. A partir de este razonamiento, se podría predecir que el grupo con el hemisferio izquierdo manipulado debería ser más activo en campo abierto. Esto es lo que se encontró, aunque en el animal intacto el hemisferio derecho emocionalmente más reactivo inhibe la actividad (85).

El objetivo de este resumen sobre lateralización de funciones en este trabajo, es por el hecho de que como se verá específicamente en el método, se anestesia sólo el globo pálido

derecho del sujeto con relación a una tarea de aprendizaje. Estos animales tienen íntegro el cuerpo calloso, por lo que suponemos con base en los datos obtenidos sobre el tema, que existe una imagen en espejo para este núcleo, a través de este gran cable, el cuerpo calloso. Por lo tanto, el anestesiar sólo un núcleo de un hemisferio, implica que el núcleo del otro hemisferio se encuentre funcionalmente hablando, en la misma situación.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS

Es interesante mencionar que los estudios sobre el funcionamiento del globo pálido son escasos; especialmente aquellos relacionados con procesos de aprendizaje y memoria. Como lo mencionaré en la sección de discusión de este trabajo, quizá esto se deba a la alta mortalidad que se tiene cuando tal estructura es lesionada.

El grupo de Camargo reporta que en ratas con lesión electrolytica del homólogo del GP, es decir, del NRP, encontraron alteraciones en los procesos de adquisición y retención de un aprendizaje motor (9), además se pierde el aprendizaje de prevención pasiva o dificulta la adquisición del de prevención activa (11), al igual que se comprobó que dicho núcleo no tiene participación relevante en la elaboración y conservación de un reflejo condicionado motor (10).

El núcleo basal de Meynert en la rata comprende un grupo difuso de neuronas magnocelulares situadas en la base del cerebro anterior, dentro de la región de la sustancia innominada, del pálido ventral y la parte ventral del pálido dorsal. Este grupo de células da la principal inervación extrínseca colinérgica de la neocorteza y recientemente se han enfocado hacia ella varios estudios funcionales. Tales estudios están apoyados en la evidencia de que las drogas colinérgicas pueden afectar los procesos cognitivos, incluyendo la atención y la memoria en el hombre y en otros animales (25).

Existen por lo menos 20 trabajos que examinan la secuela

conductual de las lesiones de la porción basal del cerebro anterior intentando destruir el nbM, para hacer inferencias acerca de las funciones de esta proyección colinérgica a la corteza cerebral. Además existe un gran consenso acerca de los efectos conductuales de estas lesiones del nbM, así como muchos estudios han empleado paradigmas conductuales similares. Así, en general se concluye que semejantes lesiones modifican la retención del condicionamiento de prevención pasiva, y la adquisición y retención de ciertos condicionamientos en laberintos motivados apetitivamente o aversivamente. Hay también evidencia de las deficiencias en la ingestión en el período post-operatorio, hiperactividad y deterioro sensoriomotor (25).

No obstante habían estudios contradictorios; por ejemplo, algunas veces se reportaba alteración en la retención en una prevención pasiva y otras veces no. Es por esto que el grupo de Everitt realizó el siguiente estudio: lesiones inducidas con ácido iboténico en el pálido ventral y en la región de la sustancia inonimata, el pálido dorsal o ambos, sobre la adquisición y la retención de una discriminación visual en la rata (25). Las lesiones del pálido ventral y grandes lesiones tanto del pálido ventral como del dorsal, dañaron severamente tanto la adquisición como la retención de la discriminación condicionada. Las lesiones del pálido dorsal tienen efectos similares pero no tan marcados. Las mismas lesiones también dañan la retención de una tarea de evitación pasiva, pero no tienen efecto sobre una tarea de aversión gustativa condicionada. Las investigaciones neurobiológicas revelaron que las lesiones destruyeron las neuronas colinérgicas en el núcleo basalis

magnocelular y causó reducciones en la actividad de la colina acetiltransferasa cortical alrededor del 30 - 40 %. Con un análisis de contingencia de los datos conductuales, neuroquímicos y neuroanatómicos, se encontró que aquellos animales con pérdida neuronal mayor tanto en el GP dorsal como el ventral, fueron más dañados en la retención de la discriminación condicionada (25).

Del grupo de Everitt (97), mismos autores del último trabajo descrito (25), probaron la hipótesis de que los déficits en un aprendizaje condicionado discriminativo producido por el ácido iboténico que induce lesión del GP ventral y de la sustancia innominada, son producidos por pérdida de las células colinérgicas magnocelulares en el núcleo basal y en las regiones adyacentes. El experimento 1 replicó el reporte previo de la deficiencia en el aprendizaje condicionado producido por las lesiones del pálido ventral inducidas por el ácido iboténico, aunque éste falló en demostrar la restauración del aprendizaje por medio de un régimen subcrónico de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (fisostigmina), suficiente para producir grados de inhibición significativos (30 %) en la corteza frontal de las ratas lesionadas o controles. Así, el experimento 2 examinó los efectos del ácido quisquálico induciendo lesiones también en el GP ventral y en la sustancia innominada. De acuerdo a la mayoría de las medidas de aprendizaje empleadas, el ácido quisquálico falló en modificar el aprendizaje condicionado; dicho ácido produjo un alto grado de destrucción de las neuronas colinérgicas comparado con las lesiones hechas con el ácido iboténico, medido en términos de reducciones en la actividad

cortical de la acetilcolintransferasa (44 % contra 27 %). Un análisis histológico e inmunquímico mostró que las lesiones inducidas con ácido quisquálico, no así las lesiones producidas por el iboténico, tienden a producir menos daño al GP dorsal y a las neuronas parvocelulares del GP ventral y la sustancia innominada. Los presentes resultados, cuestionan las interpretaciones del trabajo previo de los efectos conductuales de las lesiones producidas por el iboténico en el GP ventral-sustancia innominada, en términos del daño producido sobre las células colinérgicas que son proyectadas corticalmente del núcleo basalis, y sugieren que el ácido quisquálico, aunque tampoco es específico en sus efectos excitotóxicos, es quizá más selectivo para producir daño a las neuronas colinérgicas en el GP ventral-sustancia innominada que el ácido iboténico (97).

En un estudio más reciente del grupo de trabajo anterior, se reafirman los resultados mencionados, además de brindar nueva información acerca de que la depleción de dopamina estriatal producida por infusiones de 6-OHDA dentro de la región medial del núcleo caudado ventral, deteriora la ejecución de la discriminación visual simultánea (24). La depleción de noradrenalina cortical producida por lesiones con 6-OHDA dentro del haz noradrenérgico dorsal (también sólo o en combinación con lesiones con ácido iboténico de la sustancia innominada o del globo pálido dorsal), afectan el aprendizaje y la ejecución de una discriminación visual condicionada y deteriora el aprendizaje "reversal" sin afectar la capacidad de discriminar los eventos visuales. Estos resultados son comparados con aquellos que siguen de la depleción cortical de noradrenalina o pérdida de dopamina

estriatal.

En virtud de que los datos anteriores nos brindan la información acerca de las alteraciones producidas por las diferentes lesiones en el GP sobre los procesos de aprendizaje, y dado que los estudios mencionados no involucran específicamente al GP, sino parte de él o en unión con otras estructuras como la sustancia innominata o el nbM, además de encontrar alteración en la ejecución pero no en la adquisición de un condicionamiento de prevención pasiva, por todo esto se originó la siguiente hipótesis.

HIPOTESIS

1.- La aplicación del anestésico local xilocaína en el globo pálido de las ratas antes de la prueba de retención de una tarea de prevención pasiva, producirá una deficiencia en la ejecución de la misma.

2.- La aplicación del anestésico local xilocaína en el globo pálido de las ratas inmediatamente después de la sesión de adquisición de la tarea, no afectará la retención de dicha tarea.

5. METODO

1.- SUJETOS

Se utilizaron 170 ratas machos de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) de 250 a 350 gramos de peso. Todas las ratas fueron mantenidas individualmente en cajas de acrílico transparente (27 x 20 x 15 cm) con acceso libre al agua y comida (Purina chow), bajo condiciones de iluminación constante, producida por lámparas de neón.

2.- CIRUGIA

Los sujetos se sometieron a una intervención quirúrgica; se anestesió a cada animal utilizando una dosis de pentobarbital sódico inyectado intraperitonealmente (40 mg/kg) disuelto en solución salina isotónica, que contenía sulfato de atropina (0.2 mg/ml) para evitar secreciones de las vías respiratorias.

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

Las cánulas de doble pared fueron fabricadas con dos agujas. La pared interna estaba formada por tubo de aguja dental # 27 y la pared externa por tubo de aguja hipodérmica # 21. La aguja dental (calibre 27 larga) se introdujo en la aguja hipodérmica (calibre 21 X 32) y se cortaron a una longitud de 15 mm para la microinyección en el globo pálido y de 10 mm para la

microinyección en la corteza parietal.

La colocación de las cánulas se llevó a cabo tomando como guía el atlas estereotáxico de König y Klippel (44), siguiendo las siguientes coordenadas para el globo pálido: anteroposterior (A) = 6060 u (Fig. 26b) lateral (L) = 3.0 y altura (H) = - 1.6; y para corteza parietal las mismas coordenadas para A y L, siendo la H de aproximadamente 0.1, dado que la cánula se fijó luego de atravesar las meninges y ligeramente en corteza.

Las coordenadas estereotáxicas para tálamo son A = 5150 u, Lat = 2.0, y H = - 0.7; (44).

Se realizaron otras dos perforaciones: una en la región posterior del hueso parietal y la otra en la región anterior del hueso frontal (adelante de bregma) con el objeto de colocar 2 tornillos. Estos sirvieron para anclar las cánulas con cemento acrílico. Para disminuir la probabilidad de ocurrencia de infecciones postoperatorias, se inyectaron 0.25 cc de benzetacil (i.p. 30,000 U).

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

3.- APARATOS

El entrenamiento y la prueba de retención de la tarea se efectuaron en una cámara de prevención que consta de dos compartimientos de la misma medida (30 x 30 x 30 cm): uno de seguridad (CS) separado por una puerta deslizante del otro

compartimiento, de castigo (CC). Las tapas de cada compartimiento y la puerta deslizable están hechas de acrílico transparente color naranja. El CS tiene barras de aluminio paralelas en el piso (6 mm de diámetro), separadas 1.5 cm entre una y otra; este compartimiento se encuentra iluminado con un foco de 10 watts que se encuentra en el centro de su tapa de acrílico. El piso del CC está formado por dos láminas de acero inoxidable con una separación de 1.5 cm entre ellas; cada lámina está doblada formando las paredes laterales del compartimiento en forma de V, y están conectadas a un estimulador de corriente directa y constante, conectado en serie con un generador de pulsos (LVE/BRS, modelo PG-901). Con la ayuda de un sistema de programación electromecánica se permite la aplicación sistemática del choque eléctrico así como la medición de latencias. La cámara de condicionamiento estuvo dentro de una cuarto sismomortiguado (Fig. 1).

4.- ENTRENAMIENTO Y ADQUISICION

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

Sesión de Adquisición (SA). En esta primera sesión se introdujo al sujeto al CS y 10 segundos más tarde se abrió la puerta que divide a ambos compartimientos, permitiendo al sujeto pasar al CC. Una vez que el animal pasó las cuatro patas a este compartimiento se cerró la puerta deslizable y se aplicó un estímulo nociceptivo, es decir, un choque eléctrico de 0.4 mA. Después de cinco segundos y manteniendo el choque, se abrió la puerta, permitiendo escapar al sujeto hacia el compartimiento de

seguridad, cerrando nuevamente la puerta. Se inactivó el choque y 30 segundos después se regresó al animal a su jaula individual habitual, dándose por terminada la sesión. Se midió la latencia entre el momento que se abrió la puerta por primera vez y el momento en que el sujeto entró con las cuatro patas al CC, así como la latencia de escape al choque.

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

En uno de los grupos se implementó una segunda sesión de retención, 48 horas después de la primera, siguiendo el mismo procedimiento que en ésta.

5.- MICROINYECCION

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

6.- TRATAMIENTOS

Grupos experimentales: la solución de xilocaína (Astra)

utilizada era al 2.0 %, inyectándose 1 ul durante un minuto. Al terminar la microinyección, se mantuvo durante otro minuto el inyector en la cánula para permitir una mejor difusión de la solución. Después de sacar el inyector, se tapó la cánula y transcurría otro minuto antes de iniciar la sesión de retención. Cuando la microinyección se realizó después de la sesión de adquisición, también debían transcurrir 2 minutos entre el final de la sesión y la microinyección.

Grupo Control: Se le aplicó el mismo volumen y por el mismo tiempo de solución salina isotónica (NaCl al 0.9 %), por el mismo método, en el mismo sitio.

7.- GRUPOS

Los sujetos experimentales se dividieron en 4 grupos a los que se les inyectó la solución de xilocaína, sólo del lado derecho. Cada grupo está formando por 10 sujetos experimentales, y son:

Microinyección de xilocaína en el globo pálido:

- 1) dos minutos después de la sesión de adquisición (+A);
- 2) dos minutos antes de la sesión de retención (-R);
- 3) dos minutos antes de la sesión de retención y prueba a las 48 horas (-R 48);
- 4) dos minutos antes de la sesión de adquisición y dos minutos antes de la sesión de retención (-A-R);

Los sujetos controles se dividieron en 5 grupos:

- 1) grupo de sujetos íntegros o intactos;
- 2) microinyección de solución salina al 0.9 % en el GP dos minutos antes de la sesión de retención (NaCl);

Microinyección de xilocaína:

3) en la corteza parietal, dos minutos antes de la sesión de retención (Ctz.-R);

4) en el tálamo, dos minutos después de la sesión de adquisición (Tal+A);

5) en el tálamo, dos minutos antes de la sesión de adquisición y dos minutos antes de la sesión de retención (Tal-A-R).

8.- HISTOLOGIA

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

9.- ANALISIS ESTADISTICO

La naturaleza de la variable dependiente de interés (retención) no puede seguir una distribución normal, ya que se eligió un nivel de corte arbitrario (600 segundos) en las sesiones de retención. Por lo tanto no es recomendable utilizar herramientas paramétricas, por lo que para determinar si existían diferencias entre todos los grupos se aplicó un análisis de varianza no paramétrico (método de Kruskal-Wallis), ya que se trataba de grupos independientes. Esta prueba se aplicó tanto

para las latencias de adquisición, de escape y de retención de la tarea.

Cuando se encontraron diferencias significativas con el análisis de varianza, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica) para determinar entre qué pares de grupos estaban las diferencias. Si los valores de probabilidad asociados a la prueba U eran iguales o menores a 0.05 se consideró que en esos casos la diferencia era significativa.

6. RESULTADOS

ANALISIS HISTOLOGICO

El análisis histológico consistió en observar la ubicación de las puntas de las cánulas en los cortes realizados. En el reporte que se presenta a continuación, se incluye únicamente la información de los casos en los cuales las puntas de las cánulas quedaron alojadas en la región descrita en la sección de Material y Método que corresponde a las áreas tanto ventral como dorsal del globo pálido. Por lo tanto se descartaron aquellas ratas cuyas cánulas no estaban en el sitio adecuado así como aquellas en las cuales se presentó algún problema técnico. En la Fig. 2 se representa, esquemáticamente, las regiones en las que se aplicaron las microinyecciones. La zona antero-posterior que abarcó la implantación de las cánulas es de $A = 5780$ a $A = 6790$, es decir, se abarcó 1010 micras antero-posterior.

RESULTADOS CONDUCTUALES

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

Se presentará el análisis de resultados que permitirá determinar si la hipótesis de trabajo propuesta es o no es rechazada. Para esto se tomó al grupo de GP inyectado después de la adquisición (+A) y antes de la retención (-R) y se compararon con cada uno de los grupos controles (íntegro, NaCl, Ctz.-R, Tal+A, Tal-A-R y -A-R (edo. dependiente)). También se compararon

entre sí todos los grupos.

SESIONES DE ADQUISICION Y DE ESCAPE

Cuando se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, no se encontraron diferencias significativas en las latencias, tanto durante la sesión de entrenamiento o adquisición como tampoco en las latencias de escape.

SESION DE RETENCION

La Tabla 1 muestra, tanto los valores obtenidos al aplicar la prueba de Kruskal-Wallis, como los niveles de significancia al comparar todas las combinaciones posibles de los pares de grupos, Prueba U de Mann-Whitney. En todos los casos que se mencionan a continuación, solamente se presentan los resultados en los que se encontraron diferencias significativas entre los grupos, obviándose así la descripción de los casos en los que no se encontraron dichas diferencias.

La inyección de xilocaína antes de la sesión de prueba (-R) tuvo como resultado amnesia en ese grupo de sujetos, tal como se puede observar en la Fig: 3.

Al comparar el grupo -R con los demás grupos, se observa una clara diferencia (estadísticamente significativa) entre éste y los grupos Int., Ctz.-R, NaCl, Tal+A, +A, Tal -A-R. Esto muestra que la hipótesis de trabajo no se rechaza, es decir, la inyección unilateral derecha de xilocaína en el GP altera la ejecución de la respuesta de prevención pasiva, es decir, produce amnesia (Tabla 1).

Con el único grupo con el que no difiere el grupo -R es con el grupo -A-R, es decir con el grupo inyectado tanto antes de la

adquisición como de la retención, grupo que, como se mencionó en la sección de Método, busca exentar la dependencia de estado.

El grupo inyectado en la corteza antes de la sesión de prueba (Ctz -R) mostró una ejecución idéntica tanto a los íntegros como a los controles de inyección de NaCl.

Los grupos inyectados en el tálamo, tanto después de la adquisición (Tal +A) como inyectados antes de la adquisición y de la retención (Tal -A-R), no mostraron alteración alguna en la ejecución. Ambos grupos de sujetos aprendieron y fueron capaces de emitir la respuesta adecuada en función del grupo de sujetos íntegros, es decir, a no pasar al compartimiento de castigo en la sesión de prueba.

CONDUCTA MOTORA:

En cuanto a la conducta motora, aparentemente no hubo cambios, caminaban, giraban, se movían. Quizás se encontraban ligeramente hipoactivas, se movían menos en su jaula habitat, pero en la cámara de condicionamiento, su respuesta no era diferente a las controles.

CONDUCTA ALIMENTARIA Y MORTALIDAD:

Aunque el objetivo del presente trabajo no era medir ingestión de líquidos o alimento, es interesante mencionar lo que sucedió con estas ratas implantadas en el GP.

Aumenta la mortalidad. El 50 % de los sujetos operados sobreviven, el otro 50 %, en el período post-operatorio muestran disminución de peso (no cuantificado específicamente), casi no comen (a pesar de poner a libre disposición el alimento e incluso de inyectarles subcutáneamente suero fisiológico en un

intento de mantenerles con vida) y beben poca agua. Los sujetos que murieron los hicieron entre el tercero y cuarto día post-operatorio.

7. ESQUEMAS, GRAFICAS Y FIGURAS

Esquema No. 1.- Ilustración esquemática de dos vías de conducción estriato-fugales parcialmente segregadas. A.- Subdivisiones estriatales "límbicas" y "no límbicas" y sus respectivas principales aferentes telencefálicas. B.- La vía principal estriato-fugal descrita convencionalmente de la subdivisión estriatal no límbica inervada por corteza motora al pálido dorsal, el cual a su vez proyecta al n. subtalámico y a la substancia nigra. C.- La vía principal de la subdivisión estriatal límbica al pálido ventral y de ahí no solo a n. subtalámico y substancia nigra, sino también a corteza sensoriomotora frontocingulada y sensoriomotora medial, habénula lateral; y n. talámico mediodorsal; amígdala, hipotálamo, área tegmental ventral, y más regiones tegmentales caudales y dorsales. Abreviaturas: ver parte inferior del esquema, que se encuentra en la siguiente página.

Esquema No. 2.- Circuito extrapiramidal de la corteza motora (A) comparada con circuitos análogos trans-estriatales que involucran a la amígdala y corteza frontocingulada (B).
Abreviaturas: ver leyenda del Esquema 1.

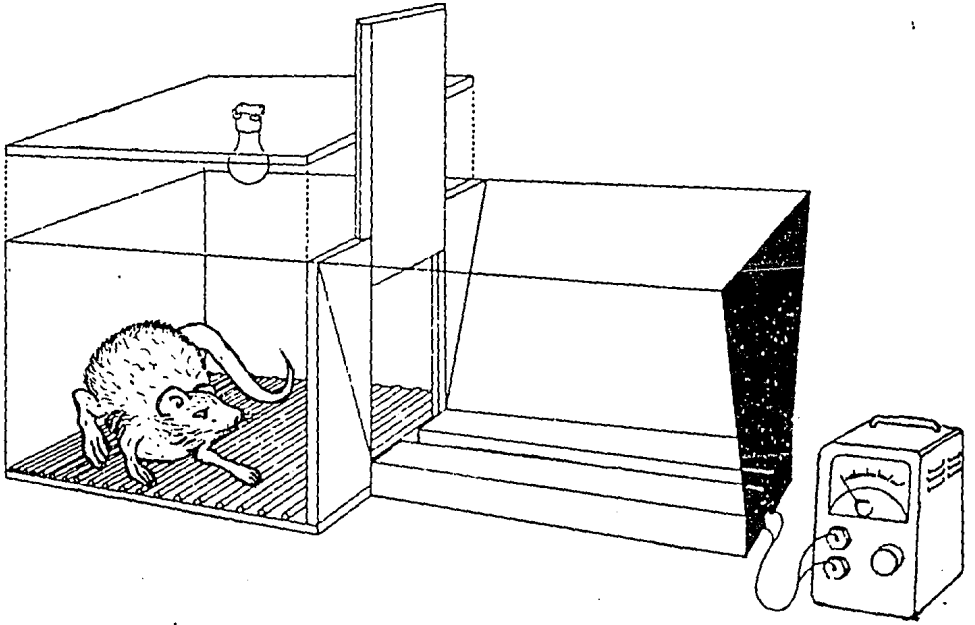


Fig. 1.- Fotografía que muestra la cámara de condicionamiento. El compartimiento de la izquierda es el de seguridad y el de la derecha es donde se aplica el choque eléctrico; nótese en este compartimiento la disposición de sus paredes, asegurando así la aplicación del estímulo nociceptivo.

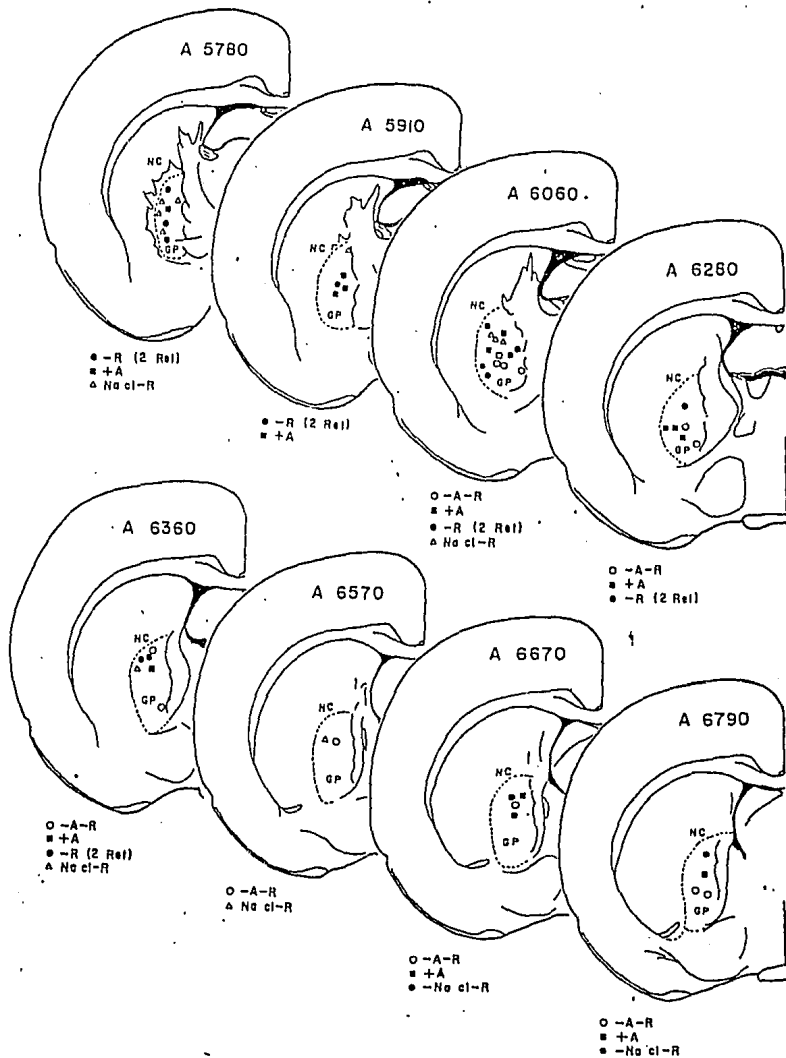


Fig. 2.- Representación esquemática de la localización de las cánulas en el globo pálido de los diferentes sujetos implantados. Cada corte histológico muestra la sección antero-posterior a que pertenece, abarcándose 1010 micras. En la parte inferior de cada corte se encuentra específicamente a que grupo de sujetos corresponde cada marca.

	Int.	Ctz-R	NaCl	-R	Tal+A	+A	Tal-A-R	-A-R
Int.								
Ctz-R								
NaCl								
-R	0.0022	0.0002	0.0269					
Tal+A				0.0076				
+A				0.0155				
Tal-A-R				0.0057				
-A-R	0.0320	0.0078			0.0385		0.0345	

Análisis de Varianza de Kruskal Wallis

$H = 23.255$, grados de libertad = 7, $p = 0.0015$

Tabla 1.- Resultados de las comparaciones entre todos los grupos (prueba de Kruskal-Wallis). Los valores indicados en la matriz representan los valores de significancia en los casos en los que se encontraron diferencias significativas entre los grupos (prueba de Mann-Whitney). Las siglas significan: INT, íntegras; NaCl, inyectadas con cloruro de sodio. La A, adquisición; R, retención; +, después y -, antes. TAL, tálamo; Ctz, corteza; -A-R, estado dependiente.

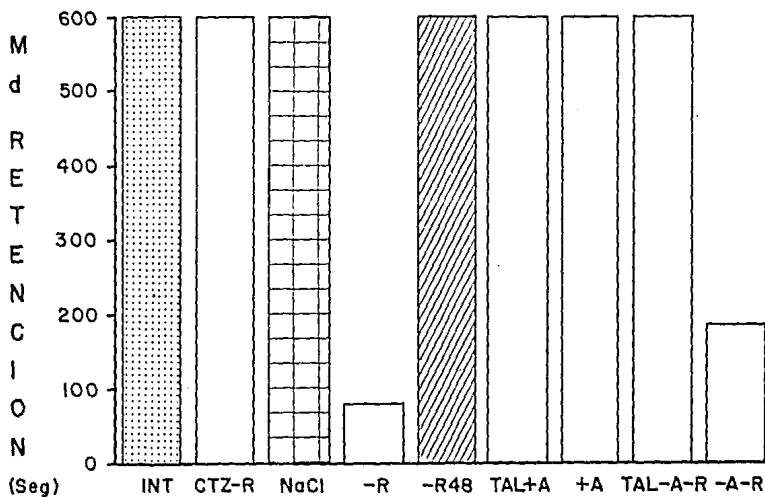


Fig. 3.- Histograma que representa la mediana (Md) de la ejecución de los sujetos de los diferentes grupos estudiados. Se puede observar claramente que el grupo -R y el grupo -A-R son los únicos en que los sujetos muestran amnesia. La barra con diagonales, muestra la ejecución del grupo -R pero probado sin inyección 48 hrs después de la adquisición (-R48). A diferencia de los grupos mencionados antes, todos los demás tuvieron la latencia criterio de aprendizaje de 600 seg. Los grupos representados con barras blancas fueron los inyectados con xilocaína. Las siglas están especificadas al pie de la Tabla 1. La n = 10 para cada grupo.

8. DISCUSION

En 1982, Bammer (2) revisó las investigaciones farmacológicas realizadas hasta ese entonces, acerca de los neurotransmisores involucrados en la respuesta de prevención pasiva, encontrando que existía una gran variabilidad en los efectos de las drogas estudiadas, siendo difícil determinar el papel exacto de varios sistemas de neurotransmisores. Por esto mismo fue de interés iniciar el estudio de la participación del GP en la respuesta de prevención pasiva con la droga xilocaina, la cual nos permite, no sólo estudiar al núcleo bajo su efecto, sino, al desaparecer su efecto molecular, estudiar al núcleo en su estado fisiológico.

En el mismo trabajo, se concluye que existe poca evidencia de que los efectos de las drogas sobre la ejecución de la respuesta de prevención pasiva, sea causada por cambios inducidos por la droga en los procesos de aprendizaje y memoria, o por efectos estado dependientes (concepto descrito en el capítulo de condicionamiento de prevención pasiva). En este trabajo, reportamos precisamente que la amnesia producida por la disfunción del GP (grupo -R) no se debe a efectos estado dependientes, pues el grupo estado-dependencia (grupo -A-R) presentó amnesia, sin diferir estadísticamente con el grupo -R.

Con respecto al presente trabajo, pocos son los estudios acerca del significado funcional del nbMC en la conducta, específicamente en tareas de prevención pasiva; como se mencionó con anterioridad, las neuronas de dicho núcleo se encuentran situadas dentro de parte del globo pálido. Algunos de estos

estudios son los siguientes.

El hecho observado por Friedman et al. (29) acerca de la deficiencia en la retención de una prueba de prevención pasiva en ratas, por lesión bilateral con ácido kaínico del GP (que produce un decremento selectivo y significativo cortical en la actividad de la colina acetiltransferasa en el cerebro de la rata), apoya los datos obtenidos en este trabajo, es decir, la lesión reversible del GP con novocaína, también produce una alteración en la retención de la memoria de la tarea de prevención pasiva.

Dos años después del trabajo anterior se publicaron los resultados obtenidos por Miyamoto et al. (56) quienes lesionando el cerebro anterior basal (diencéfalo), tanto electrolíticamente como con ácido kaínico, incluyendo al GPv, encontraron una fuerte alteración en la retención de una respuesta de prevención pasiva con lesiones post-ensayo. También hubo alteración en la retención de la prevención activa. La razón por la cual no podemos hacer una conclusión específica sobre la función del GP en este aprendizaje, es porque las lesiones no sólo abarcaron al GP sino también a la cápsula interna y el núcleo caudado-putámen. Las coordenadas anteriores donde se hicieron las lesiones fueron 3 diferentes, por lo que las lesiones abarcaron varias regiones de los mismos núcleos.

Años más tarde, Everitt et al. (25) confirmaron tales resultados al lesionar con ácido iboténico. Además, su trabajo también es relevante por el hecho de haber seccionado al GP, estudiando los efectos de la lesión tanto en el pálido ventral

como en el dorsal. Los efectos se observan más marcados en el pálido ventral, sin embargo también se presentan al lesionar el pálido dorso-ventral. Además, al igual que en el trabajo anterior (29), discuten la hipótesis colinérgica del aprendizaje y la memoria, pues sus investigaciones neurobiológicas revelan que las lesiones destruyeron las neuronas colinérgicas en el nbMC (nbM en los seres humanos), y causaron reducciones en la actividad de la colina acetiltransferasa de alrededor del 30-40 %. Experimentos con marcadores indicaron que las lesiones destruyeron, en particular, las neuronas colinérgicas que proyectan a la corteza dorso-lateral frontal y también aquellas que proyectan a la corteza más posterior, pero no al lóbulo occipital. Un análisis de contingencia de los datos conductuales, neuroquímicos y neuroanatómicos, indican que aquellos animales con las disminuciones más grandes en la actividad de la colina acetiltransferasa, o con áreas más amplias de pérdida neuronal en el GP ventral o dorsal, fueron las más dañadas en la retención de la discriminación condicionada. En el trabajo experimental descrito en esta tesis, como se observa en la sección de resultados, la región primordialmente estudiada fue pálido dorsal, y se encontró amnesia cuando la inyección de novocaína es antes de la sesión de retención.

Entre los trabajos que estudian los efectos de las lesiones del nbMC en diversas tareas cognitivas, se encuentra el de Murray y Fibiger (63) que lesionaron al nbMC en ratas con ácido iboténico, encontrando alteraciones en la adquisición y retención en la memoria de tareas espaciales. Tales tareas se mejoran por la administración de sulfato de fisostigmina y de nitrato de

pilocarpina (agonistas colinérgicos por inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE)). También miden los niveles de AChE y de colina acetiltransferasa (CAT), en la corteza, encontrando disminución de las mismas tanto en la neocorteza anterior como posterior en las ratas lesionadas. Sus resultados indican que las proyecciones colinérgicas que se originan en el nbMC están involucradas en el aprendizaje y la memoria de tareas espaciales.

Otro trabajo es el realizado por Ridley et al. (96), también bajo administración de ácido iboténico dentro del nbM (nbMC en roedores) en monos *Callithrix jacchus*. Encontraron una reducción en la actividad de la CAT del 50 % en la neocorteza frontal y temporal, del 40 % en la amígdala y de menos del 30 % en la corteza motora, parietal y occipital. Además encontraron alteración en el aprendizaje discriminativo visual. En los animales ya lesionados, nuevos aprendizajes fueron mejorados por la administración del agonista colinérgico arecolina. De nuevo estos resultados muestran que las lesiones del nbM (con lo cual se destruye el origen de la vía colinérgica) altera la capacidad de aprender pero que esta capacidad puede ser substancialmente restaurada por la administración de agonistas colinérgicos.

Por otro lado, el trabajo de Williams y Herberg (118) quienes inyectaron muscimol (agonista GABAérgico) y picrotoxina (antagonista GABAérgico) en el GPv, midiendo actividad locomotora y auto-estimulación, encontraron que el sistema GABAérgico que viene del estriado puede mediar una simple secuencia locomotora innata (locomoción), pero falla al demostrar una implicación específica de estas vías en conductas aprendidas

(auto-estimulación).

Es interesante que, como se mencionó en la sección de resultados, la actividad motora aparente de las ratas no se modificó; es decir que a pesar de que se sabe que las lesiones en el GP tienen como consecuencia alteraciones motoras, como atetosis, síndrome de Parkinson (116) e hiperactividad (67), los sujetos experimentales no mostraron cambios aparentes en su forma de caminar, ni de moverse en su jaula habitat. La respuesta de husmeo la interpreto como conducta de exploración.

A pesar de que a lo largo de este trabajo se observó que los sujetos lesionados o implantados en el GP presentan un alto índice de mortalidad, el trabajo realizado en ratas por DeLuca et al. (20) muestra que las lesiones bilaterales en: 1) NEP, 2) GP, 3) hipotálamo lateral (HL) y NEP, y 4) HL, tiene como resultado que la temperatura del tejido adiposo y colónico y el consumo de oxígeno se incrementaron significativamente después de las lesiones en los grupos 1, 3 y 4, excepto en el 2. Además, no hay diferencias entre los sexos, y el grado de sobrevivencia fue el mismo en todos los grupos. Es más, las ratas lesionadas en GP recuperaron su peso corporal más pronto que los animales de los otros grupos. Los sujetos lesionados en el NEP tenían dificultad en alcanzar la comida. Por lo tanto para los autores estos resultados sugieren que el hipotálamo lateral y el núcleo entopeduncular tienen una función regulatoria común del metabolismo energético, mientras las lesiones en el NEP inducen además un déficit motor.

Como se describe en la sección de resultados, los datos obtenidos muestran que el grupo de sujetos inyectados con

xilocaina 2 min antes de la sesión de retención (-R), pasan al compartimiento de castigo, es decir, no existe retención de la sesión de adquisición de 24 hrs antes. Esto indicaría un estado amnésico o memoria alterada. Este grupo difiere de todos los demás grupos, excepto del grupo inyectado 2 min antes de la sesión de adquisición y 2 min antes de la sesión de retención (-A-R), por lo tanto, se puede descartar que dicha falta de retención fuera debida a un fenómeno de dependencia de estado.

Estos resultados nos muestran que la forma en la que se afectó el proceso aprendizaje-memoria, fue cuando la inyección en el globo pálido se hizo 24 hrs. después de la adquisición, inyectando el anestésico local 2 min antes de la sesión de retención. (Grupos -R y -A-R).

Esto nos sugiere que el proceso de la evocación de la memoria, es decir, el proceso de salida de la información almacenada, se ve alterado al anestesiarse al globo pálido derecho, siendo entonces afirmativa la hipótesis de trabajo planteada; es decir, el GP es la estructura central que interviene como vía eferente de la información derivada de un aprendizaje de prevención pasiva, que en función de lo descrito tanto en la introducción como en el planteamiento del problema, es consolidada en el núcleo caudado, siendo propuesto que sea el sistema colinérgico el involucrado en tal proceso.

La inyección en el GP de NaCl antes de la sesión de retención no tuvo efecto, esto nos indica la especificidad del efecto de la xilocaina en dicho núcleo. Bajo el efecto de la inyección de NaCl antes de la sesión de retención los sujetos mostraron

recordar la situación experimentada en el compartimiento de choque; memoria intacta de la sesión de 24 hrs. antes. También es importante tomar en cuenta que el volumen de la solución inyectada no afecta la función del GP; pues al inyectar el mismo volumen de NaCl la respuesta de los sujetos de no pasar al compartimiento de choque, implica que el proceso de memoria estaba intacto.

La falta de efecto de la inyección de xilocaina en la corteza y en el tálamo. (estructuras que intervienen en los procesos de aprendizaje, la primera en adquisición de tareas motoras, núcleos específicos del segundo, como vías aferentes) implica que existe especificidad de estructura. Es decir, el efecto de la inyección de xilocaina en estructuras ajenas al proceso de salida de la información en este aprendizaje, no implica alteración del mismo. El hecho de que el grupo inyectado en tálamo con xilocaina tanto antes de la sesión de entrenamiento como de retención (Tal -A-R) aprendiera y emitiera la respuesta adecuada (memoria intacta) habla de dos cosas: una, se refuerza el dato anterior de que no se produjo un fenómeno de dependencia de estado por la aplicación de la doble inyección y, otra, se refuerza tanto la especificidad de función, como la especificidad de estructura.

El grupo inyectado 2 min antes de la sesión de retención (se le mide la respuesta de pasar o no al compartimiento de castigo), y luego de nuevo probado sin efecto de inyección a las 48 hrs de la sesión de adquisición (-R 48), muestra que la inyección a las 24 hrs de la adquisición altera la memoria y la no inyección (solamente la manipulación como introducción de la endocánula

dentro de la exocánula. durante el mismo tiempo de 2 min) no altera la memoria, pues los mismos sujetos que . no emitieron la respuesta correcta de no pasar al compartimiento de choque en la sesión de retención (si pasaron); al día siguiente, bajo sólo el efecto de la manipulación, al no inyectarles la xilocaina, mostraron la respuesta correcta, es decir, no pasaron al compartimiento de choque (la memoria intacta).

Lo anterior se puede resumir diciendo que no hubo efecto de la falsa inyección a las 48 hrs, por lo tanto en este tiempo no se interfirió con la salida de información.

Otro resultado que se obtiene en este experimento es que los datos fueron tan concluyentes, que el hecho de la inyección unilateral implica que es suficiente para alterar el proceso de memoria o la eferencia de la información derivada del proceso de aprendizaje de un condicionamiento de prevención pasiva.

9. CONCLUSIONES

Por todo lo revisado en la discusión, las conclusiones a las que llegamos de este estudio son las siguientes:

1.- La lesión reversible del GP, inducida inmediatamente después del entrenamiento de prevención pasiva no interfiere con el proceso de consolidación de la memoria.

2.- La lesión reversible del GP, inducida antes de la prueba de retención de un entrenamiento de prevención pasiva produce una deficiencia significativa en la ejecución de dicha tarea.

3.- La lesión reversible del GP, inducida tanto antes del entrenamiento de prevención pasiva como antes de medir su retención produce una deficiencia significativa en la ejecución de dicha tarea.

4.- Por lo anterior, en el caso de la prevención pasiva, el GP, es una estructura que no interviene en el proceso de consolidación de la memoria, pero que es indispensable para la manifestación conductual de la información almacenada. En otras palabras, proponemos que el GP forma parte de un sistema eferente encargado de la ejecución de respuestas condicionadas.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- AIKO Y., HOSOKAWA S., SHIMA F., KATO M. Y KITAMURA K.
Alterations in local cerebral glucose utilization during electrical stimulation of the striatum and globus pallidus in rats.
Brain Res. 442(1):43-52, 1988.
- 2.- BAMMER G.
Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: a review and some new results.
Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 6:247-296, 1982.
- 3.- BARR M L.
El sistema nervioso humano.
Editorial Harla, 2da. edición, México, 1975.
- 4.- BECKSTEAD R. M.
Association of dopamine D1 y D2 receptors with specific cellular elements in the basal ganglia of the cat: the uneven topography of dopamine receptors in the striatum is determined by intrinsic striatal cells, not nigrostriatal axons.
Neuroscience 27(3):851-863, 1988.
- 5.- BERGSTROM D. WALTERS J. R.
Neuronal responses of the globus pallidus to systemic administration of d-amphetamine: investigation of the involvement of dopamine, norepinephrine, and serotonin.
The Journal of Neuroscience 1(3):292-299, 1981.
- 6.- BERMUDEZ-RATTONI F., MUJICA-GONZALEZ M. Y PRADO-ALCALA R. A.
Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors?
Pharmacol Biochem & Behavior, 24:715-719, 1986.
- 7.- BRUST-CARMONA H., PRADO-ALCALA R.A. Y GRINBERG-ZYLBERBAUM J.
Bloqueo reversible de respuestas condicionadas motoras por la aplicación de anestésicos locales en el núcleo caudado.
Bol. Estud. Méd. Biol., Méx. 27:109-114, 1971.
- 8.- BUNNEY E.S. Y AGHAJANIAN G. K.
Dopaminergic influence in the basal ganglia: Evidence for striatonigral feedback regulation.
En: The Basal Ganglia, Yahr M.D. (Ed). Raven Press, New York, 1976.

- 9.- CAMARGO B., DELLA SARA Y CAMARGO M.
Participación del núcleo entopeduncular (globo pálido interno) en los procesos de aprendizaje. I. Efectos de la lesión crónica unilateral irreversible del núcleo .
Revista Médica de Panamá, 6(3):221-232, 1981.
- 10.- CAMARGO B., DURART I. Y CAMARGO M.
Efectos de una lesión electrolítica unilateral del núcleo entopeduncular (globulo pálido) sobre un reflejo condicional motor en ratas.
Rev. Méd. Panamá, 11(1):39-48, 1986.
- 11.- CAMARGO B., SALADO R., SANJUR A. Y CAMARGO M.
Aprendizaje de prevención pasiva y prevención activa en ratas con lesión en el ganglio basal: núcleo entopeduncular.
Rev. Méd. Caja Seguro Soc., 18(1):33-41, 1986.
- 12.- CANO J., PASIK P. Y PASIK T.
Early postnatal development of the monkey globus pallidus: a Golgi and electron microscopic study.
J. Comp. Neurol. 279(3):353-367, 1989.
- 13.- CARPENTER M.B.
Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei.
En: The Basal Ganglia, Yahr, M. D. (Ed), Raven Press, New York, 1976.
- 14.- CATANIA CH. A.
Investigación contemporánea en conducta operante.
Editorial Trillas, Primera reimpresión, 1975.
p. 248 - 251, 260 - 262, 272, 273, 290, 291, 309.
- 15.- COOPER JACK R., BLOOM FLOYD E. Y ROTH ROBERT H.
Las bases bioquímicas de la neurofarmacología.
Editorial El Manual Moderno, S.A. Primera Edición en Español, 1977.
p. 174-175.
- 16.- CROSBY E.C., HUMPHREY T. Y LAVER E.
Correlative anatomy of the nervous system.
The McMillan Co., New Yor, 1962.
- 17.- DAMNNER H. UND PFISTER C.
Untersuchungen zur zitoarchitektonik dis globus pallidus der ratte.
J. Hirnforsch. 22:47-57, 1981.
- 18.- DeLONG, M. R.
Activity of pallidal neurons during movement.
J. Neurophysiol. 34(3):414-427, 1971.
- 19.- DeLONG M. R., CRUTCHER M. D. Y GEORGOPOULOS A. P.
Primate globus pallidus and subthalamic nucleus:

- functional organization.
J. Neurophysiol. 53(2):530-543, 1985.
- 20.- DeLUCA B., MONDA M., AMARO S. Y PELLICANO M.P.
 Heat production and motor deficit in rats lesioned in globus pallidus, entopeduncular nucleus and lateral hypothalamus.
Physiol. Behav. 45(1):119-126, 1989.
- 21.- DENNY-BROWN D.
 The Basal Ganglia. And their relation to disorders of movement.
 Oxford University Press, 1962.
 p. 108-118.
- 22.- DIFIGLIA M. Y RAFOLS J.A.
 Synaptic organization of the globus pallidus.
J. Electron. Microsc. Tech., 10(3):247-63, 1988.
- 23.- ECCLES JOHN.C.
 El cerebro. Morfología y Dinámica.
 Editorial Interamericana. Primera edición en español, 1975.
 p.: 174-185, 203-212.
- 24.- EVENDEN J.L.; MARSTON H.M.; JONES G.H.; GIARDINI V.; LENARD L.; EVERITT B.J. Y ROBBINS T.W.
 Effects of excitotoxic lesions of the substantia innominata, ventral and dorsal globus pallidus on visual discrimination acquisition, performance and reversal in the rat.
Behav. Brain Res. 32(2):129-49, 1989.
- 25.- EVERITT B.J., ROBBINS T.W., EVENDEN J.L., MARSTON H.M., JONES G.H. Y SIRKITA T.W.
 The effects of excitotoxic lesions of the substantia innominata, ventral and dorsal globus pallidus on the acquisition and retention of a conditional visual discrimination: implications for cholinergic hypothesis of learning and memory.
Neuroscience 22(2):441-469, 1987.
- 26.- FIFKOVA, E. Y SIKÁ, J.
 Relationships between cortical and striatal spreading depression in rats.
Exp. Neurol. 9:355-366, 1968.
- 27.- FILION M., TREMBLAY I. Y BEDARD P. J.
 Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys.
Brain Res., 444:165-176, 1988.
- 28.- FINK-JENSEN A. Y MIKKELSEN J.D.
 The striato-entopeduncular pathway in the rat. A

- retrograde transport study with wheatgerm-agglutinin-horseradish peroxidase.
Brain Res. 476(1):194-198, 1989.
- 29.- FRIEDMAN E., LEHRER B. Y KUSTER J.
Loss of cholinergic neurons in the rat neocortex produces deficits in passive avoidance learning.
Pharmacol. Biochem. & Behavior, 19:309-312, 1983.
- 30.- GANONG W. F.
Manual de Fisiología.
Editorial El Manual Moderno, S.A. 5a. Edición. México, 1976.
- 31.- GARCIA MONTANEZ MARITZA VERONICA.
Tesis para obtener el grado de Licenciado en Psicología.
Efecto de la lesión electrolítica y la inyección de novocaína (2%) y de KCl 3 M en el núcleo Entopeduncular de gatos sobre una respuesta instrumental motora. Efecto del sobreentrenamiento.
Universidad Nacional Autónoma de México, Marzo de 1983.
p. 15.
- 32.- GIORDANO MAGDA Y PRADO-ALCALA R. A.
Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforce.
Pharmacology Biochemistry & Behavior, 24:905-909, 1986.
- 33.- GOMEZ GOMEZ LUZ AMALIA
Efectos de la depresión propagante cortical sobre el aprendizaje de prevención pasiva y sobre la actividad electrográfica subcortical en ratas. Tesis de pregrado.
Escuela de Psicología. Universidad Anahuac. México, 1977.
págs. 16 - 22.
- 34.- GRINBERG-ZYLBERBAUM J., PRADO-ALCALA R.A. Y BRUST-CARMONA H.
Correlation of evoked potentials in the caudate nucleus and conditioned motor responses.
Physiol. & Behav., 10:1005-1009, 1973.
- 35.- GROENEWEGEN H.J. Y BERENDSE H.W.
Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat.
J. Comp. Neurol. 294(4):607-22, 1990.
- 36.- HABER S. N., GROENEWEGEN H.J., GROVE E.A. Y NAUTA W.J.H.
Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway.
J. Comp. Neurol. 235(3):322-335, 1985.
- 37.- HANDBOOK OF PHYSIOLOGY.
The extrapyramidal motor system.
Neurophysiology. Sec. 1. vol.II. Chapter XXXV.

- p. 876 - 878.
- 38.- HASSLER, R.
Tomado de Handbook of Physiology.
Neurophysiology. Sec. 1. vol. II. Chapter XXXV.
p. 877.
 - 39.- HEIMER L., SWITZER R.D. Y VAN HOESEN G.W.
Ventral striatum and ventral pallidum. Components of the
motor system?
TINS - March 1982, p.:83-87.
 - 40.- HONIG WERNER K.
Conducta operante. Investigación y Aplicación.
Editorial Trillas. México. 1975.
págs. 532, 533, 591-594. 596.
 - 41.- HORNYKIEWICZ O.
Neuronal interations and Basal LGanglia function and
dysfunction.
In: The Basal Ganglia, Yahr, M.D. (Ed). Raven Press,
269-280, 1976.
 - 42.- ILINSKY I. A. Y KHITAS-ILINSKY K.
Sagital cytoarchitectonic maps of the Macaca mulatta
thalamus with a revised nomenclature of the motor-related
nuclei validated by observations on their connectivity.
J. Comp. Neurol., 262(3):331-64, 1987.
 - 43.- JOHNSON T. N. Y ENGER R. H.
Topographic projections on the globus pallidus and the
substantia nigra of selectively placed lesions in the
precommissural caudate nucleus and putamen in the
monkey.
Exp. Neurol. 33:584-596, 1971.
 - 44.- KONTIG J. F.R. Y KLIPPEL R.A.
The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and
lower parts of the brain stem.
The Williams & Wilkins Company.
Baltimore 1963.
 - 45.- KOREY S. R.; POPE A. Y ROBINS E.; Editors.
Ultrastructure and metabolism of the nervous system.
Association for research in nervous and mental disease.
The Williams & Wilkins Co., 1962.
p. 288-295.
 - 46.- KRIEG W. J. S.
Functional Neuroanatomy.
Ed. Pantagraph Printing Co. Illinois, U. S. A. 3rd. Ed.
1976.
 - 47.- LASHLEY K.S.
In Search of the Engram. Symp. Soc. Exp. Biol. 4:454-482,

1950. Tomado de: Eccles J. C. El Cerebro. Ed. Interamericana, Primera Edición en Español, 1975. p.175.

- 48.- LAURSEN A. M.
Corpus Striatum.
Acta Physiologica Scandinavica, 50 (sppp 211):7-010, 1963.
- 49.- LENARD L.
Sex-dependent body weight loss after bilateral 6-hydroxydopamine injection into the globus pallidus.
Brain Res. 128:559-568, 1977.
- 50.- LEVINE M.S., FISHER R.S., HULL C.D. Y BUCHWALD N.A.
Development of spontaneous neuronal activity in the caudate nucleus, globus pallidus-entopeduncular nucleus, and substantia nigra of the cat.
Dev. Brain Res. 3:429-441, 1982.
- 51.- LEVINE M. S., HULL C. D. Y BUCHWALD N. A.
Pallidal and entopeduncular intracellular responses to striatal, cortical, thalamic and sensory inputs.
Exp. Neurol. 44:448-460, 1974.
- 52.- LINDVALL O. Y BJORKLUND A.
Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway.
Brain Res. 172:169-173, 1979.
- 53.- MANETTO C, LIDSKY T.I.
Influences of the basal ganglia on the medullary reticular formation.
Neurosci. Lett. 75(3):278-82, 1987.
- 54.- MANTER J. T.
Neuroanatomía y neurofisiología clínicas.
Editorial Interamericana, S.A. México, 1960.
- 55.- McGEER E. G. Y WILLIAM A.
Straines and Staines Patric I. Mc Geer.
Vol. 11 No. 1. (Supplement) Febraury, 1984.
- 56.- MIYAMOTO M., SHINTANI M., NAGAOKA A. Y NAGAWA Y.
Lesioning of the rat basal forebrain leads to memory impairments in passive and active avoidance tasks.
Brain Res., 328:97-104, 1985.
- 57.- MINK J. W. Y THACH W. T.
Preferential relation of pallidal neurons to ballistic movements.
Brain Res. 417(2):393-398, 1987.
- 58.- MITCHELL S.J., RICHARDSON R.T., BAKER F.H. Y DeLONG M.R.

The primate globus pallidus: neuronal and internal segments of direction of movement.
Neurosci. Lett. 4:82(3):253-259, 1987.

- 59.- MONTANELLI R. P. Y HASSLER R.
Motor effects elicited by stimulation of the pallido-thalamic system in the cat.
Max-Planck Institute for Brain Research, Departmente of Neuro-anatomy, Freiburg/Breisgau (Germany).
- 60.- MORTIZUIMI T.; NAKAMURA Y.; TOKUNO H.; KITAO Y. Y KUDO M.
Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus parts compacta of the cat with special reference to pallidal projection.
Exp. Brain Res. 71(2):298-306, 1988.
- 61.-MURAKAMI S.; INAGAKI S.; SHIMADA S.; KUBOTA Y.; KITO S.; OGAWA N. Y TAKAGI H.
The colocalization of substance P- and somatostatin-like peptides in neurons of the entopeduncular nucleus of rats.
Peptides, 10(5):973-7, 1989.
- 62.- MURAKAMI S; KUBOTA Y.; KITO S.; SHIMADA S.; TAKAGI H.; WU J.Y.; Y INAGAKI S.
The coexistence of substance-P and glutamic acid decarboxylase- like immunoreactivity in entopeduncular neurons of the rat.
Brain Res. 485(2):403-406, 1989.
- 63.- MURRAY C.L. Y FIBIGER H.C.
Pilocarpine an physostigmine attenuate spatial memory impairments produced by lesions of the nucleus basalis magnocellularis.
Behav. Neurosc. 100(1):23-32, 1986.
- 64.- NAUTA W.J.H. Y MEHLER W.R.
Some afferent connections of the lentiform nucleus in monkey and cat.
Anat. Rec. 139:260, 1961.
- 65.- NAUTA W.J.H. Y MEHLER W. R.
Projections of the lentiform nucleus in the monkey.
Brain Res., 1;3-42, 1966.
- 66.- NETI, D. B. Y GROSSMAN S. P.
Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 71:311-317, 1970.
- 67.- NORTON STATA
Hiperactive behavior of rats after lesions of the globus pallidus.
Brain Res. Bull. 1(2):193-202, 1976.

- 68.- NYLANDER I.
Dopamine receptors mediate alterations in striato-nigral dynorphin and substance P pathways.
Neuropharmacol. 26(9):1295-1302, 1987.
- 69.- OLPE H. R., KORILLIA W.P.
The response of striatal cells upon stimulation of the dorsal and median raphe nuclei.
Brain Res., 122:357-360, 1977.
- 70.- QUIMET C.C.; HEMMINGS H.C. Jr. Y GREENGARD P.
ARPP-21, a cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. II.
Immunocytochemical localization in rat brain.
J. Neurosci. 9(3):865-75, 1989.
- 71.- PARENT A. Y SMITH Y.
Differential dopaminergic innervation of the two pallidal segments in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*).
Brain Res. 24:426(2): 397-400, 1987.
- 72.- PAZO J. H.; O'DONNELL P.; MURER M.G.; GONZALEZ M. Y PIA A.
Spinal cord substrate of the turning behavior induced by unilateral lesion of the entopeduncular nucleus.
Int. J. Neurosci. 34:(1-2):27-33, 1987.
- 73.- PEREZ-RUIZ C. Y PRADO-ALCALA R. A.
Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum; protective effect of the negative reinforcer.
Brain Research Bulletin, 22:599-603, 1989.
- 74.- PLETSCHER A.
Biochemical and Pharmacological aspects of Parkinson's syndrome. Birkmayer W. and Hornykewics O. (Eds.) Editores Roche, Vienna, 1976.
- 75.- PRADO-ALCALA ROBERTO A.
Relaciones entre la actividad colinérgica del núcleo caudal y algunos procesos de aprendizaje.
Homenaje XXV años de labor académica y formativa del Dr. Héctor Brust Carmona. UNAM, 1983.
p.75.
- 76.- PRADO-ALCALA R. A.
Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory?
Life Sciences 37:2135-2142, 1985.
- 77.- PRADO-ALCALA R. A.
The striatum as a temporary memory store.
Critical Issues in neuropsychology, 1989.

- 78.- PRADO-ALCALA R.A., BERMUDEZ-RATTONI E., VELAZQUEZ-MARTINEZ D.N. Y BACHA M.G.
Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits.
Life Sciences, 23:889-896, 1978.
- 79.- PRADO-ALCALA R.A., CEPEDA G., VERDUZCO L., JIMENEZ A. Y VARGAS-ORTEGA E.
Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance.
Neuroscience Letters, 51:31-36, 1984.
- 80.- PRADO-ALCALA R.A. Y COBOS-ZAPATA G.G.
Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience.
Brain Res., 138:190-196, 1977.
- 81.- PRADO-ALCALA R.A. Y COBOS-ZAPATA G.G.
Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus.
Neurosci. Lett., 14:253-258, 1979.
- 82.- PRADO-ALCALA R.A., CRUZ-MORALES S.E Y LOPEZ-MIRO F.A.
Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors.
Neuroscience Letters, 18:339-345, 1980.
- 83.- PRADO-ALCALA R. A., FERNANDEZ-SAMBLANCAT M. Y SOLODKIN-HERRERA M.
Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance.
Pharmacol. Biochem. & Behav., 22:243-247, 1985.
- 84.- PRADO-ALCALA R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM J., ALVAREZ-LEEFMANS J. Y BRUST-CARMONA H.
Suppression of motor conditioning by the injection of 3M KCl in the caudate nuclei of cats.
Physiology and Behavior, 10:59-64, 1973.
- 85.- PRADO-ALCALA R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM J., ALVAREZ-LEEFMANS J., GOMEZ-A., SINGER S. Y BRUST-CARMONA H.
A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses.
Psychopharmacologia 25:339-346, 1972.
- 86.- PRADO-ALCALA R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM J., ARDITTI Z.L., GARCIA M.M., PRIETO H.G. Y BRUST-CARMONA H.
Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats.
Physiol. & Behav., 15:283-287, 1975.
- 87.- PRADO-ALCALA R. A., KAUFMANN P. Y MOSCONA R.

- Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, 12:249-2153, 1979.
- 88.- PRADO-ALCALA R.A., MALDONADO M. M. G. Y VAZQUEZ-NIN G.H.
Caudate nucleus lesions and passive avoidance: a quantitative study. *Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.* 30:211-215, 1979.
- 89.- PRADO-ALCALA R.A., SIGNORET L. Y FIGUEROA M.
Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, 15:633-636, 1981.
- 90.- PRADO-ALCALA R.A., SIGNORET L., FIGUEROA M., GIORDANO M. Y BARRIENTOS M.A.
Post-trial injection of atropine into the caudate nucleus interferes with long-term but not with short-term retention of passive avoidance. *Behavioral and Neural Biology* 42, 81-84, 1984.
- 91.- PRADO-ALCALA ROBERTO A. Y WISE ROY A.
Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-Putamen, nucleus accumbens and amigdala. *Brain Res.*, 297:265-273, 1984.
- 92.- PURPURA, D.P.
Electrophysiological properties of basal ganglia synaptic relations. *Pharmac. Ther. B.*, 1:17-38, 1975.
- 93.- PURPURA DOMINICK Y MALLIANT ALBERTO.
Intracellular studies of the corpus striatum. I. Synaptic potentials and discharge characteristics of caudate neurons activated by thalamic stimulation. *Brain Res.* 6:325-340, 1967.
- 94.- PUSAKULICH R. L. Y NIELSON H. C.
Neural threshold and state-dependent learning. *Exper. Neurol.* 34:33-44, 1972.
- 95.- RENVIK E. Y GROFOVA J.
Observations on the fine structure of the substantia nigra in cat. *Exp. Brain. Res.*, 11:229-248, 1970.
- 96.- RIDLEY R.M., MURRAY T.K., JOHNSON J.A. Y BAKER H.F.
Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res.* 376:108-116, 1986.

- 97.- ROBBINS T.W.; EVERITT B.J.; RYAN C.N.; MRSTON H.M.; JONES G.H. Y PAGE K. J.
Comparative effects of quisqualic and ibotenic acid-induced lesions of the substantia innominata and globus pallidus on the acquisition of a conditional visual discrimination: differential effects on cholinergic mechanism.
Neuroscience 28(2):337-52, 1989.
- 98.- ROBERTSON R.G.; FARMERY S.M.; SAMBROOK M.A. Y CROSSMAN A.R.
Dyskinesia in the primate following injection of an excitatory amino acid antagonist into the medial segment of the globus pallidus.
Brain Res. 476(2):317-322, 1989.
- 99.- ROBLEDO P.; VEZOLE I. Y FEGER J.
Excitatory effect of subthalamo-nigral and subthalamo-pallidal efferent pathway in the rat.
C. R. Acad. Sci. (III), 307(3):133-8, 1988.
- 100.- RUCH T. Y PATTON H. D.
Physiology and Biophysics. The Brain and Neural Function.
W.B. Saunders Company.
Twentieth Edition, 1979.
p. 627-629, 632-644.
- 101.- RUSSCHEN F.T. Y JONKER A.J.
Efferent connections of the striatum and the nucleus accumbens in the lizard *Gekko gekko*.
J. Comp. Neurol. 276(1):61-80, 1988.
- 102.- SAAVEDRA DE CAMARGO BLASINA.
Relaciones electrofisiológicas e histológicas entre el núcleo caudado y el núcleo entopeduncular en el gato.
Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencia Biomédicas-Fisiología. México, 1980.
- 103.- SACHDEV R. N. S.; GILMAN S. Y ALDRIDGE J.W.
Effects of excitotoxic striatal lesions on single unit activity in globus pallidus and entopeduncular nucleus of the cat.
Brain Res. 501(2):295-306, 1989.
- 104.- SCARNATI E.; GASHARRI A.; CAMPANA E. Y PACITTI C.
The organization of nucleus tegmenti pedunculo-pontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: a retrograde fluorescent double labeling study in the rat.
Neurosci. Lett. 79(1-2):11-16, 1987.
- 105.- SCARNATI E.; DI LORETO S.; PROIA A. Y GALLIE G.
The functional role of the pedunculo-pontine nucleus in the regulation of the electrical activity of entopeduncular neurons in the rat.

- 106.- SCHMIED L.; PHERMSANGNGAM P.; LEE H.; THIO S.; CHEN E.; TRUONG P.; COLTON E. Y FALLON J.
Collateralization and GAD immunoreactivity of descending pallidal efferents.
Brain Res. 487(1):131-142, 1989.
- 107.- SOLANA-FIGUEROA R. Y PRADO-ALCALA R. A.
Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline.
Life Sciences 46:679-686, 1990.
- 108.- SOUSA R.; HRINYA TANNERY Y LAFER E.M.
Two new monoclonal antibodies provide immunohistochemical evidence for the unique biochemical similarity of the mouse globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra pars reticulata.
Neuroscience, 34(2):403-410, 1990.
- 109.- SPERRY R. W.
The great cerebral commissure.
Scientific American, 210:42-52, 1964.
- 110.- SQUIRE LARRY R.
Memory and Brain.
Oxford University Press, New York, Oxford, 1987.
p. 6-7, 16-22.
- 111.- SWERDLOW N.R. Y KOOB G.F.
Lesions of the dorsomedial nucleus of the thalamus, medial prefrontal cortex and pedunculopontine nucleus: effects on locomotor activity mediated by nucleus accumbens-ventral pallidal circuitry.
Brain Res. 412:233-243, 1987.
- 112.- SZABO, I., SARKISIAN, J.S., LENARD, L., NEMETH, L.
Pallidal stimulation in rats: facilitation of stimulation - induced chewing by food and water deprivation.
Physiol. and Behav. 18:361-368, 1977.
- 113.- TAKADA M. Y HATTORI T.
Glycine: an alternative transmitter candidate of the pallidosubthalamic projection neurons in the rat.
J. Comp. Neurol. 262(4):465-472, 1987.
- 114.- TURSKI I; KLOCKGETHER T; TURSKI W.A.; SCHWARZ M. Y SONTAG K.H.
The entopeduncular nucleus regulates muscle tone in genetically spastic rats: role of substance P and gamma-aminobutyric acid.
Brain Res. 509(2):347-350, 1990.
- 115.- VELAZQUEZ-MARTINEZ D.N., BERMUDEZ-RATTONI F. Y PRADO-ALCALA R.A.

Efectos del haloperidol sobre la ejecución una respuesta condicionada bajo un programa de intervalo fijo.
Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 7:159-164,1981.

- 116.- VILLABLANCA, J.R. Y MARCUS, R.J.
The basal ganglia. A brief review and interpretation.
Acta Neurol. Latinoamer., 21:157-183,1975.
- 117.- WALKER, A. E.
Tomado de Handbook of Physiology. The extrapyramidal motor system. Sec. 1. vol. II. Chapter XXXV.
p. 878.
- 118.- WILLIAMS S. F. Y HERBERG L. J.
Motivational vs. motor effects of striatal and pallidal gabaergic projections to subthalamic and entopeduncular nuclei, ventromedial thalamus, and ventral globus pallidus.
Pharmacol. Biochem. & Beh. 26:49-55,1987.
- 119.- YOSHIDA M., RABIN A. Y ANDERSON M.
Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collaterals of caudato-nigral fibers.
Exp. Brain Res., 15:333-347, 1972.

10. APENDICES

PSICOFISIOLOGIA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Uno de los atributos más característicos del hombre y de los animales superiores es la habilidad para aprender y para modificar conductas como resultado de la experiencia. En términos amplios, el aprendizaje es un tipo de plasticidad del sistema nervioso. El sistema nervioso, especialmente en los mamíferos, puede almacenar información, puede modificar repuestas a estímulos y puede casi recuperarse funcionalmente del daño estructural irreversible. Es una observación clínica común que el daño severo inicial seguido de trauma o daño vascular al sistema nervioso puede modificarse con el tiempo, casi al punto de que el déficit original desaparece enteramente (100).

Los estudios conductuales del aprendizaje caen dentro de dos amplias clases. La primera es un tipo de situación de aprendizaje en la cual el sujeto juega un papel relativamente pasivo en el entrenamiento, como en el condicionamiento pavloviano o reflejo y en la habituación. En el segundo tipo de situación de aprendizaje, el sujeto juega un papel relativamente más activo, como en los experimentos de adquisición y retención de conductas tales como presionar una barra, aprender un laberinto o evitar un estímulo doloroso, situaciones todas estas que pertenecen a un condicionamiento instrumental.

Así, los diferentes tipos de aprendizaje que se conocen son los siguientes: sensibilización de la respuesta, habituación, impronta, condicionamiento, tanto reflejo como operante, ensayo y error, y razonamiento (82).

En el condicionamiento reflejo o pavloviano, el animal es un participante pasivo en el procedimiento experimental, el estímulo condicionado y el incondicionado se le presentan en un orden fijo irrespectivo de su conducta. Por el contrario, en el condicionamiento instrumental el animal puede hacer alguna respuesta que determine si es o no reforzado, la respuesta es instrumental en espera de una recompensa o de la evitación de un castigo.

Una técnica que involucra una respuesta específica instrumental es la de prevención pasiva o evitación de un ensayo, que consiste en colocar al sujeto experimental en el compartimento de seguridad de una caja de dos vías, dejarlo durante un tiempo determinado, abrir la puerta que comunica con el compartimento de castigo, midiéndose el tiempo que tarda el sujeto en pasar a dicho compartimento; cuando lo ha hecho, se cierra la puerta y se aplica un choque eléctrico durante un tiempo dado, que al terminar se abre la puerta y se espera a que el sujeto pase al primer compartimento. A las 24 hrs. se coloca al sujeto de nuevo en el compartimento de seguridad, se abre la puerta y se mide el tiempo que tarda el sujeto en pasar, si es que lo hace. En sujetos íntegros se ha encontrado que estos evitan el estímulo nociceptivo no pasando al compartimento de castigo.

Varios son los estudios que se han realizado en busca de los circuitos centrales en el aprendizaje, entre los que se encuentran los originales de Lashley (tomado de Ruch y Patton, 100) de ablación y Loucks (100) de estimulación; los de John y

Killam (100); y de Olds y colaboradores, acerca de los registros eléctricos durante el proceso de aprendizaje; los registros de potenciales provocados durante la habituación, los estudios de Kandel sobre habituación en invertebrados (100) etc., y de ahí en adelante una serie innumerable de trabajos para poder determinar vías, núcleos participantes, conexiones, mediadores químicos involucrados, etc.

Quando estamos hablando de aprendizaje, está implícito el que estemos hablando de memoria, es decir, estudiar los procesos de aprendizaje implica, obviamente, estudiar los procesos por medio de los cuales podemos almacenar la información de lo que se está aprendiendo.

En cuanto a esto, podemos iniciar nuestra descripción acerca de memoria, con la pregunta: ¿Son almacenados diferentes patrones ya sea para el aprendizaje motor como para el aprendizaje sensorial?. ¿Está el aprendizaje asociado con uno u otro almacén de entrada sensorial en algún sitio característico relativo a las proyecciones anatómicas de esta sensación?

Me permitiré hacer algo de historia, pues me agrada recordar sobre los primeros intentos en elucidar fenómenos que precisamente hasta la fecha nos siguen motivando, y simplemente porque el objeto de este trabajo está dentro del mismo tenor.

En su libro "El Cerebro", morfología y dinámica, Eccles (23) menciona que, según Hebb, se admitía, en general, que hay dos tipos de aprendizaje y memoria: de corto plazo y de largo plazo. La memoria de corto plazo, tiene, por ejemplo la capacidad de recordar breves series de números, como un número telefónico que se lee y se emplea inmediatamente. En ausencia de circunstancias

especiales (¿motivación?), este orden de números se olvida completamente en unos pocos minutos. Esta memoria puede ser el resultado de un engrama dinámico, para utilizar las palabras de Lashley, sobre la base neuronal de la memoria, que más adelante explicaré. Pero este engrama dinámico no explica la memoria de largo plazo, porque esta memoria se conserva incluso después de que toda la actividad neuronal del cerebro ha estado suprimida por coma, anestesia profunda, choque electroconvulsivo o hipotermia. Por lo tanto tiene que haber algún otro mecanismo neuronal para codificar las memorias de largo plazo. Se supone que este mecanismo, se basa en algún cambio estructural que ha de poder ser leído de manera que el código se expresa nuevamente en la operación neuronal del cerebro. Este es esencialmente el concepto que tiene Lashley del engrama.

Pero este engrama dinámico no explica la memoria de largo plazo, porque esta memoria se conserva incluso después que toda la actividad neuronal del cerebro ha estado suprimida por coma, anestesia profunda, choque electroconvulsivo o frío intenso. Por ejemplo, los reflejos condicionados en animales, y la memoria en el hombre, sobreviven a estos tratamientos extremos. Por lo tanto, tiene que haber algún otro mecanismo neuronal para codificar las memorias a largo plazo. Se supone que este mecanismo se basa en algún cambio estructural que ha de poder ser "leído" de manera que el código se expresa nuevamente en la operación neuronal del cerebro. Este es esencialmente el concepto que tiene Lashley del engrama (47).

En términos generales, hemos de considerar que las memorias

de largo plazo son algo codificado en las conexiones neuronales del cerebro. Esto nos permite postular que la base estructural depende de modificaciones de sinapsis. En los mamíferos no hay señal alguna de crecimiento o cambio de las vías neuronales del cerebro después de su formación inicial. No es posible construir o reconstruir vías cerebrales a tal nivel macroscópico, pero debiera ser posible cubrir los cambios necesarios con actividad neuronal por cambios microestructurales en las sinapsis. Por ejemplo podrían hipertrofiarse o quizás crearse sinapsis adicionales o, en forma alternativa, podrían involucionar (23).

Se considera entonces cómo la hipertrofia sináptica pudiera ser la base estructural de la memoria de largo plazo. Constituye un postulado general de la acción del cerebro que las experiencias conscientes provienen de algunas de estas labores de tipo complejo; la peculiaridad de esta labor corresponde a la peculiaridad de la experiencia correspondiente. Si ocurre pues que una disposición espaciotemporal de activación neuronal es una copia aproximada de la que tuvo lugar en una ocasión anterior, el individuo logrará una experiencia que reconoce como recuerdo de la experiencia causada, claro está, por el original de la copia. Tenemos que imaginar que en el cerebro hay un número inmenso de modelos (engramas) codificados con base en las conexiones neuronales establecidas por hipertrofias sinápticas selectivas en la forma que hemos descrito. Cuando son activadas, estas estructuras de conectividad originan estructuras espaciotemporales de impulsos que son copias aproximadas de las estructuras que originaron la experiencia original, y que ahora están disponibles para nueva consideración y, por lo tanto, para

recuperación de memoria. Por lo tanto, hay en el cerebro, y en particular en la corteza, este número inmenso de tipos de conexión neuronal específica (engramas) dispuestos para repetición, de manera que pueden originarse tipos de impulsos que sean copias aproximadas de los que tuvieron lugar en ocasión de la experiencia original. Se apreciará que el problema más fastidioso acerca de la memoria es lograr la respuesta deseada cuando interesa. Cabe pensar que es el problema de iniciar la réplica del engrama. Expresado en términos neuronales, hemos de poder "desencadenar" todo el tipo de repetición con base en algún ingreso neuronal de iniciación. El problema es poder evocar el ingreso efectivo, y todo ello es necesario simplemente para, por ejemplo, recordar un nombre (23).

Todos podemos recordar acontecimientos que no podemos alejar de nuestra mente durante días. Cuando se ha sufrido una experiencia intensa, trágica o excitante, más tarde vuelve a reconsiderarse, y una y otra vez se repiten los mecanismos neuronales del cerebro. Cuanto más se repiten, cabe decir que más se hipertrofian las sinapsis activadas y se estabilizan las vías neurales; por lo tanto, más vívida y duradera resulta la memoria (23).

Al estudiar y pensar lo mencionado por Eccles, recuerdo el refrán que dice "Aprender es repetir".

En términos generales, hemos de considerar que las memorias de largo plazo son algo codificado en las conexiones neuronales del cerebro. Esto nos permite postular que la base estructural depende de modificaciones en las sinapsis.

Es así, como muchos de los estudios que han tratado de responder a estas preguntas, tienen su origen en el trabajo de Lashley. En su trabajo, su objetivo no es estudiar el condicionamiento instrumental como tal, sino la reorganización perceptual o sensorial involucrada en el aprendizaje y en la memoria. Dado que sus estudios no responden al problema de los mecanismos cerebrales en el aprendizaje, ni los sobresimplifica ni da explicaciones especulativas, cualquier entendimiento final tendrá que tomarse de acuerdo a sus muchas observaciones sobre la naturaleza del "engrama", nombre que como ya mencioné antes, él mismo usó para el substrato neural del aprendizaje (100).

En uno de sus primeros experimentos, Lashley entrenó ratas para seleccionar una o dos vías-pasajes en un aparato de discriminación, en una vía en que se permitía comer estaba señalado por la ausencia o presencia de una luz. Lashley encontró que las ratas dominan su discriminación después de la total destrucción de la corteza estriada y, de hecho, igualaban la ejecución con las controles. No obstante, cuando la discriminación de la brillantez fue aprendida antes de la lesión, la respuesta fue menor pero era readquirida en el mismo número de ensayos. Lashley encontró que cuando el tectum óptico y las regiones prefrontales eran destruídas también, la respuesta de discriminación se abolía. Él concluyó que en ausencia de la corteza visual, el aprendizaje de brillantez estaba mediado por el tectum, pero que el tectum no participaba en el aprendizaje visual siempre y cuando la corteza estuviera intacta.

En su segunda serie de experimentos, Lashley trabajó con un laberinto. Él estudió la habilidad para recorrer un laberinto en

ratas que han sido sujetas a lesión cortical, antes del entrenamiento; y midió retención en ratas que han sido entrenadas como las normales y operadas después. Las lesiones corticales hacen relativamente difícil para un animal ingenuo adquirir la respuesta al laberinto o para los animales entrenados, readquirirlo. También, las lesiones corticales interfieren con la retención de una respuesta aprendida en un laberinto antes de la lesión. Lashley buscó cuidadosamente la localización de su aprendizaje en una u otra región de la corteza cerebral. El encontró que la pérdida de las repuestas al laberinto no estaban asociadas específicamente con el daño a alguna estructura única cortical sino que estaba en función de la cantidad del tejido cortical removido. La explicación teórica de Lashley de estos resultados experimentales fue que la corteza tiene un efecto de "acción de masas" no específico y que las lesiones corticales interfieren con la adquisición y/o la retención de la solución a un problema, independientemente del sitio de lesión.

Las conclusiones de Lashley fueron grandemente criticadas porque el aprendizaje de un laberinto es contingente a muchas vías sensoriales. No obstante, puede esperarse que la localización no específica pueda encontrarse. Si el laberinto fuera parcialmente aprendido sobre una base visual y parcialmente sobre una base propioceptiva, el aprendizaje no sería completamente modificado por una lesión que afectara solo una función visual o una función propioceptiva. Sin embargo, es muy difícil separar los dos efectos de la lesión, (la pérdida sensorial y la habilidad del aprendizaje per se), y

entonces evaluar si el fenómeno de "acción de masa" verdaderamente existe (100).

El hombre y los animales aprenden una variedad asombrosa de destrezas motoras. Lashley se preguntó si el elemento aprendido de estas destrezas esta "localizado" en la corteza motora clásica. El entrenó monos para manipular chapas y cerrojos para obtener comida y entonces ablacionó grandes áreas de la corteza anterior al sulcus central. Aunque hubo una gran parte de parálisis postoperatoria, cuando los animales estuvieron recuperados y se les presentó ante las cajas problema, ellos ejecutaron satisfactoriamente y con menos error la tarea que lo que lo habían hecho preoperatoriamente. Así, el mecanismo de ejecución estuvo afectado, pero el "como hacer" la destreza no lo estuvo (100).

Muchos estudios han mostrado que el aprendizaje de respuestas motoras no está simplemente localizado dentro del cerebro. Lashley encontró que ratas con lesiones cerebelares fueron también tan alteradas que ellas giraban en lugar de recorrer un laberinto previamente aprendido pero sin decremento en la exactitud de la ejecución (100).

A chimpances con lesiones bilaterales masivas de la corteza parietal se les produjo incapacidad inicial severa para discriminar entre pesas, mostrando no el defecto en la liviandad en el hábito de sopesar alternativamente los pesos antes de seleccionarlos, excepto los debidos a parálisis (100).

En la neurología clásica, el aprendizaje ha sido adscrito a la corteza de asociación. Por ejemplo, los impulsos visuales que proyectan a la corteza estriada clásicamente se pensó que eran

almacenados en los alrededores o vecindad inmediata de la corteza pre-estriada (areas 18 y 19 de Brodmann). Para probar esto, Lashley hizo lesiones masivas de la corteza pre-estriada en animales experimentales, pero encontró poco o ningún decremento en el aprendizaje o retención de patrones visuales (100).

Así, la mayoría de la evidencia para la localización del engrama ha sido negativa. Sin embargo, dos fenómenos han sido relativamente asociados con daño a la corteza de asociación en primates. Uno es el descubrimiento de Jacobson que lesionó los lóbulos frontales anteriores al sulcus arcuato resultando una incapacidad del mono o chimpancé para ejecutar una tarea que requería la memoria de la posición de un objeto durante un periodo de retraso forzado (la así llamada respuesta retardada). Mientras semejantes lesiones frontales parecen afectar la memoria inmediata en el mono, paradójicamente, ellos parecen no tener problemas en su memoria de largo plazo (o la adquisición inicial) de un hábito de discriminación. En contraste, como ya se mencionó, semejante discriminación visual se pierde después de las lesiones del área temporal inferior, área 21 de Brodmann en el mono; ésta es una área de asociación. Los efectos de estas lesiones que removieron las áreas visuales no son atribuibles a mera pérdida sensorial, no se encontró efecto en la agudeza visual de los monos. Chow, ha mostrado que la corteza inferotemporal está funcionalmente conectada a la corteza estriada via fibras de asociación corticocorticales que presumiblemente paran en la corteza pre-estriada. Un análisis de las vías involucradas en la ejecución de la respuesta retardada

sugiere que la corteza occipital está probablemente en conexión con la corteza frontal vía de una ruta corticocortical (100).

Después de estos estudios clásicos sobre memoria y aprendizaje, existe una cantidad generosa de trabajos que persiguen el mismo objetivo, responder a preguntas como las mencionadas antes, o simplemente, ¿Cuáles son las bases neurofisiológicas del aprendizaje y la memoria?

Acerca del fenómeno de la memoria, podemos preguntar: ¿Existe síntesis de moléculas particulares durante el aprendizaje que contengan un código de información? ¿Existe algún patrón de vías sinápticas que estén cambiando durante el aprendizaje, o sólo un cambio en la accesibilidad, el cual es potencialmente reversible? ¿Dónde está localizada la memoria en el sistema nervioso central? ¿Está ampliamente distribuida o está restringida a un locus de almacén de memorias específicas? ¿Hay centros de memoria? ¿Es la memoria una cosa o muchas cosas? ¿Tenemos memoria de corto y largo plazo o existen memorias diferentes, para recordar caras una y otra para números? ¿Qué sistemas cerebrales participan en el procesamiento de información, almacén y recuerdo? ¿Cuál es el diagrama de flujo de la información y procesamiento de eventos, y cómo puede el diagrama de flujo relacionarse a una anatomía específica?

Si analizamos la memoria como un cambio sináptico, tenemos tres tipos de evidencia. Primero, el trabajo de Rozenzweig y colaboradores y el de Greenough, quienes mostraron que la arquitectura cerebral es plástica; por ejemplo puede ser cambiada por la experiencia. Existe una cantidad considerable de experimentos que muestran los cambios estructurales que pueden

correlacionarse con una experiencia conductual. Por ejemplo, ratas colocadas en medios ambientes enriquecidos, en comparación con las ratas colocadas en el medio ambiente estandar del laboratorio, muestran un incremento en el grosor y peso de su corteza, en el tamaño de los somas neuronales, en el número y longitud de las terminales dendríticas, y en el diámetro de las sinápsis. Los cambios que también han sido observados son el número y forma de las espinas dendríticas como un resultado de los medios ambientes pobres o ricos (110).

Los estudios sobre potenciación a largo plazo (LTP) proveen una segunda evidencia de la modificación estructural en el sistema nervioso. La LTP describe un incremento grande y duradero en la amplitud de una respuesta sináptica seguida de estimulación eléctrica de una vía neural. La LTP puede ser producida por estimulación breve, de alta frecuencia de la vía perforante (conectando la corteza entorrinal al giro dentado de la formación hipocámpal) o estimulación similar de las colaterales de Schaffer que proyectan de la región CA3 del hipocampo a CA1. La LTP puede también producirse en la neocorteza y posiblemente en otros sitios, puede persistir por días y hasta por meses. Los cambios estructurales consisten en: primero, un incremento en el número de un tipo de sinapsis: aquellas situadas entre las terminales axónicas y las ramas dendríticas; el segundo tipo de cambio estructural es que las espinas dendríticas se redondean. Tanto la formación de sinapsis como la modificación de las espinas dendríticas pueden ocurrir dentro de unos pocos minutos después de la estimulación. El cambio en la forma de

la espina parece temporal, desaparece a las 8 hrs, pero el incremento en el número de sinapsis persiste (110).

Estudios de habituación y sensibilización en la aplysia apoyan un tercer cúmulo de evidencia del cambio morfológico. Entrenamientos conductuales, producen alteraciones anatómicas observables tanto en el número como en el tamaño de zonas activas sobre las terminales sinápticas de neuronas sensoriales y también en el número de vesículas asociadas con las zonas activas. Estudios previos han mostrado que las terminales presinápticas de las neuronas sensoriales son el sitio crítico de la plasticidad para la habituación y la sensibilización. Las zonas activas de estas terminales presumiblemente son los sitios de liberación de transmisores (110).

Estos descubrimientos, junto con la evidencia de que la madurez de las neuronas muestran capacidad considerable para el crecimiento morfológico y el cambio, y que la plasticidad sináptica inducida artificialmente (LTP), involucra cambios morfológicos, hacen plausible que la memoria conductual de largo y duradero plazo por sí misma tenga una base morfológica (110).

Ahora bien, el aprendizaje y la memoria no ocurren aislados de otros procesos cognitivos. Después de que el aprendizaje ha ocurrido, las condiciones que existan después cuando se recuerde serán importantes en cuanto a qué tan bien se sucedan los recuerdos. Es decir, la memoria puede ser influenciada de diferentes formas. Así el almacén de memoria puede ser amplificado o dañado por eventos neurales que ocurran después de una experiencia (110).

Entre los sistemas moduladores encontramos: 1) sistema de

liberación de noradrenalina a partir del locus coeruleus hacia todas las regiones corticales y a las seis capas de la corteza; 2) el sistema dopaminérgico del mesencéfalo, especialmente en la sustancia negra, con sus dos principales proyecciones: al caudado-putamen y al globo pálido, y a las áreas corticales incluyendo la corteza medial frontal, anterior cingulada y entorrinal; 3) el sistema serotoninérgico con su origen en los núcleos del rafe, que proyectan a una variedad de estructuras cerebrales, a la neocorteza especialmente a la capa IV de la corteza visual; este sistema está en una posición favorable para modular la entrada sensorial; 4) un cuarto sistema extrínseco se origina en los núcleos del tallo cerebral basal, particularmente en el núcleo basalis de Meynert, y también en la banda diagonal adyacente y el septum medial; tal núcleo da el origen primario de la acetilcolina neocortical. Dichas proyecciones del núcleo basalis a la neocorteza y a la amígdala, junto con la bien conocida proyección colinérgica del septum medial adyacente y la banda diagonal de Broca al hipocampo, 5) el sistema GABAérgico, que de la región mamilar del hipotálamo proyecta difusamente a varios sitios de la neocorteza que incluye a la corteza frontal, motora y occipital (110).

La organización de estos sistemas cerebrales permite que, totalmente aparte de las proyecciones clásicas talamo-corticales, regiones subcorticales discretas tienen la oportunidad para ejercer amplios efectos moduladores sobre la actividad neuronal en la neocorteza y en otras estructuras cerebrales. Las influencias moduladoras sobre la función

cerebral pueden ocurrir en el contexto de la conducta normal, y una pregunta natural es si ellas juegan algún papel en el aprendizaje y la memoria (110).

NORADRENALINA.

Las neuronas del locus coeruleus, donde se origina el sistema noradrenérgico en el cerebro, disparan en relación al nivel de vigilancia de los animales, y ellos pueden ser activados fásicamente por estímulos tales como luces, tonos, y contactos táctiles. Esto sugiere que el locus coeruleus ayuda a alertarse al cerebro para el procesamiento de estímulos externos importantes. Puede entonces esperarse que la noradrenalina (NA) influya en el aprendizaje y la memoria, de hecho incrementando la vigilancia o la atención al tiempo de que el aprendizaje se lleva a cabo y el procesamiento de información sea más eficiente. No obstante, ya que la memoria no está siendo formada enteramente en el instante que se está aprendiendo, es posible al menos en principio que la NA pueda influenciar en el aprendizaje porque pueda producir un estado de vigilancia o de atención. La evidencia de semejante influencia moduladora se puede observar en los siguientes trabajos (110).

Son varios los estudios que han sugerido una posible unión directa entre la NA cerebral y la plasticidad neuronal. Muchos estudios han intentado evaluar el papel del sistema de fibras de NA en el aprendizaje y la memoria, siguiendo la estrategia usada en los experimentos de condicionamiento clásico. Algunos reportes recientes sugieren que las lesiones del locus coeruleus dañan el aprendizaje, aunque subsecuentes experimentos han dado resultados

negativos.

Otros estudios, utilizando diferentes técnicas, han encontrado pobre apoyo a la noción de que la NA modula la memoria por remedar los efectos centrales del reforzador. Sin embargo, existen pocas razones para suponer que la deficiencia en el aprendizaje ocurrirá indirectamente seguida de una disminución de la NA, dado por un deterioro en el mecanismo del reforzador mediado por NA (110).

HORMONAS.

Entre las hormonas que ejercen efecto modulador, se encuentran la adrenalina, la sirosingopina (análoga de la reserpina), las anfetaminas, vasopresina, oxitocina y los péptidos opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) (110).

ACETILCOLINA.

Este es un neurotransmisor que puede tener un papel en el aprendizaje y la memoria. Una de las proposiciones iniciales en este sentido fue que las sinapsis colinérgicas eran por sí mismas los sitios del almacén de memoria (110).

Al tratar de especificar los sitios responsables de la consolidación y codificación de una memoria, en otras palabras de especificar los sitios de integración para determinado aprendizaje, por sus características anatómo-histo-fisiológicas se propuso al núcleo caudado (NC) como dicho centro integrador de algunas respuestas condicionadas del tipo pavloviano o instrumental.

11.2 Apéndice II

GANGLIOS DE LA BASE.

EL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL.

En el control de la postura y del movimiento participan los sistemas piramidal (SP) y extrapiramidal (SEP), los cuales hacen converger, directa o indirectamente, sus impulsos sobre la médula espinal.

El concepto de SEP se ha desarrollado paulatinamente desde que fuera enunciado por Wilson en 1912 (38). Entenderemos por SEP aquellas áreas del Sistema Nervioso Central (SNC) que participan en el movimiento y cuyas vías no pasan a través de las pirámides bulbares.

El SEP se origina tanto en áreas corticales como en las subcorticales y sus componentes son: la porción extrapiramidal de la corteza cerebral, el sistema reticular del tallo cerebral que incluye el del mesencéfalo, el sistema rubral, el subtálamo, el cuerpo estriado y algunos núcleos talámicos inespecíficos (Ganong, 30). No existe un acuerdo general acerca de la inclusión del cerebelo como parte del SEP.

A diferencia del sistema piramidal, el SEP transmite señales indirectamente desde la corteza cerebral hacia la médula espinal a través de vías multisinápticas las cuales pueden hacer sinápsis en las ganglios de la base, en la formación reticular o en el núcleo rojo.

Algunos neuroanatomistas y neurofisiólogos como Jung (38), y Manter (54), consideran al sistema estriatal como sinónimo de

extrapiramidal y existe cierta tendencia a considerar a los ganglios de la base con sus núcleos relacionados como el SEP o su porción más importante.

MORFOLOGIA DE LOS GANGLIOS DE LA BASE

Los ganglios de la base (llamados también ganglios basales (GB)), son grupos nucleares profundos en los hemisferios cerebrales que se derivan del telencéfalo y cuyo origen es bastante primitivo. Estos núcleos pueden ser considerados los centros subcorticales superiores del sistema motor extrapiramidal y guardan cierta independencia de la corteza, ya que como lo establecen Ruch y Patton, (100) se observa poca degeneración retrógrada en ellos consecutiva a una decorticación.

Según Crosby (16), los núcleos que forman parte de este sistema son: el núcleo caudado (NC), el putámen (PT), el globo pálido (GP), el cláustrum, la sustancia innominada y el complejo nuclear amigdalino. Otros autores como Barr (110), en forma más sencilla, considera como GB a los núcleos caudado, putámen, globo pálido y otros grupos de ganglios funcionalmente relacionados con ellos como son la sustancia negra, el núcleo rojo y el núcleo subtalámico o cuerpo de Luys.

Por razones descriptivas, al conjunto del putámen y el globo pálido se le llama núcleo lenticular, y al conjunto del núcleo caudado con el núcleo lenticular se le denomina cuerpo estriado (16).

La terminología más común, sin embargo, es la que denomina neostriado o estriado al conjunto del NC y PT, y paleostriado al GP. Crosby (16) establece que el término arquiestriado se

reserva para el complejo nuclear amigdalino al que no todos consideran un ganglio de la base, ya que funcionalmente guarda relación con los sistemas olfatorio y límbico principalmente.

A pesar de que no existe un acuerdo unánime entre los neuroanatomistas acerca de las estructuras que forman parte de los ganglios de la base, el uso frecuente y la terminología clínica aplican comúnmente el término en forma restringida al conjunto del NC, el PT y el GP.

Designaremos "cuerpo estriado" al conjunto formado por el NC, el PT y el GP. El concepto "estriado" o "neolestriado" agrupará al PT y al NC solamente. Como "pálido" o "paleolestriado" se denominará al GP. La sustancia negra, el núcleo rojo y el cuerpo o núcleo subtalámico de Luys, por estar estrechamente relacionado anatómica y funcionalmente con el cuerpo estriado, también se considerarán entre los GB.

EL CUERPO ESTRIADO.

El conjunto de núcleos que forman el cuerpo estriado (CE) tienen su precursor en el núcleo basal de anfibios y peces, el cual recibe principalmente aferencias olfatorias y muy pocas aferencias somáticas (100).

Las aferencias olfatorias disminuyen en importancia en animales más evolucionados y llegan a ser insignificantes en el hombre (102).

En reptiles, el núcleo basal pasa a formar el paleolestriado y aparece el neolestriado en posición lateral. En esta etapa el paleolestriado es predominantemente motor y el neolestriado es sensitivo (46).

En aves, el cuerpo estriado es el centro de correlación o

integración más importante y realiza muchas funciones similares a las de la neocorteza de mamíferos. El CE de las aves es bastante complejo y se subdivide en: paleoestriado, neoestriado, arquiestriado, hiperestriado e hiperestriado accesorio (102).

En mamíferos, debido al gran desarrollo de la neocorteza y del cuerpo calloso, el CE se convierte en una estructura profunda dentro de los hemisferios, aunque sigue siendo importante para el movimiento y la coordinación de la postura estática y dinámica (102).

Embriológicamente, en los mamíferos el neoestriado se desarrolla a partir de un engrosamiento de la región basal de la vesícula telencefálica lateral, la cual se denomina borde estriatal. De la región medial de este primordio estriatal se forma el NC y de la porción lateral se forma el PT. En realidad al inicio del desarrollo, el CE es una masa gris única y posteriormente las fibras de la cápsula interna (CI) la subdividen en el NC y el núcleo lenticular en primates (102).

En los mamíferos inferiores adultos como los roedores y murciélagos, el CE se subdivide en el GP y el complejo caudado-putámen, el cual es continuo, por la poca existencia de las fibras que forman la CI. En los mamíferos superiores, la CI separa al NC del PT en forma incompleta y este último se une al GP formando el núcleo lenticular. Existe continuidad entre el NC y el PT a nivel de la porción ventrorrostral de la cabeza del NC y a través de bandas de sustancia gris (16).

El núcleo lenticular, con forma de cuña, tiene en su parte más angosta al GP. En los primates, este último se encuentra

dividido por la lámina interna en el globo pálido interno (GPI) y el globo pálido externo (GPE) (102).

El PT se encuentra separado del GP por la lámina medular lateral o externa. Lateralmente, las fibras de la cápsula externa separan al PT del cláustrum. En posición medial, el núcleo lenticular está separado de la cabeza del NC por el brazo anterior de la CI y de la cola del NC por el brazo posterior de la CI.

En felinos y roedores, la porción interna del GP se encuentra diferenciada como un núcleo particular y bien delimitado llamado el núcleo entopeduncular, el cual se encuentra conectado con el GPE por su porción rostral y se considera como homólogo del GPI de los primates (51).

Según Crosby (16), el NC, uno de los núcleos principales del cuerpo estriado, consta de una porción anterior grande o cabeza, el cuerpo y una banda delgada de sustancia gris o cola. La cabeza se proyecta a la porción anterior del ventrículo lateral y se extiende ventral y medialmente a lo largo de la pared medial del hemisferio frente al forámen interventricular. La cola del NC sigue el contorno del ventrículo lateral y se funde finalmente con la porción corticomediale de la amígdala.

Se puede considerar que el NC y el PT forman una masa funcional y estructural común, aunque separados en forma incompleta por la CI, en los mamíferos superiores.

REFERENCIAS AL ESTRIADO

Proviene principalmente de la corteza, del tálamo, de la SN y del tallo cerebral. Estudios realizados mediante estimulaciones

de áreas corticales, estimulación eléctrica de núcleos talámicos, de zonas del tallo y del mesencéfalo, han permitido registrar potenciales intracelulares en el NC. La respuesta más comúnmente registrada es una secuencia de potencial post-sináptico excitador (PPSE) y potencial post sináptico inhibitor (PPST) aunque también se registran PPSE puros. Por esta razón, se considera que las aferencias hacia el NC son de tipo excitador y que la inhibición de las descargas neuronales ante la aplicación de un estímulo es generada intrínsecamente (102).

REFERENCIAS DEL ESTRÍADO

A pesar de que varios investigadores insinuaron la existencia de una vía estriado-corteza cerebral, ésta no ha podido ser reconfirmada en forma clara (102). Las fibras estriopalidales y estriónigrales, se describen más adelante como parte de las aferencias al GP y a la sustancia nigra (SN).

Las aferencias y eferencias al y del GP se describirán en el capítulo correspondiente a dicho núcleo.

Conexiones interestriatales:

Estudios electrofisiológicos en ratas, indican que la probable vía de interconexión entre ambos estriados es la porción más anterior y ventral del cuerpo calloso, sin que sea necesaria la integridad de los núcleos talámicos para que exista la interconexión funcional. En cuanto a los núcleos lenticulares se ha reportado que se interconectan a través de la comisura supraóptica de Meynert, (102).

Las aferencias y eferencias respectivas al globo pálido se mencionan en el capítulo correspondiente a dicho núcleo.

NEUROTRANSMISORES EN LOS GANGLIOS DE LA BASE

Las sustancias que se mencionan como probables transmisores a nivel de los ganglios de la base son: la dopamina (DA), la acetilcolina (ACh), el ácido gamma amino butírico (GABA), la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), la noradrenalina (NA) y la sustancia P (116).

Anatómicamente se ha determinado que las células del estriado se encuentran recubiertas de terminales axónicas provenientes de múltiples regiones del SNC por lo que existe la probabilidad de que en una sola célula se encuentre sobreposición de sistemas neurohumorales debida a los diferentes neurotransmisores liberados en cada terminal nerviosa. Una de las funciones probables de dichos transmisores es la de mantener un ambiente químico óptimo para la transmisión de los potenciales de acción, o lo que es lo mismo, producir cambios en la capacidad de las neuronas para responder a un estímulo predominante (41).

Por evidencias bioquímicas y farmacológicas obtenidas en los animales de laboratorio y en sujetos con enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, se ha sugerido la existencia de una interacción continúa entre los transmisores que existen en el estriado. Las consecuencias en el desbalance entre dos o más sistemas de transmisores a nivel de los ganglios de la base ha sido resumida por Hornykiewicz (41) y así, por ejemplo, en la corea de Huntington, enfermedad en la cual existe una disminución de los niveles de GABA, de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y un desarreglo de los mecanismos colinérgicos con disminución de la actividad de la colina acetil transferasa en el

estriado, puede producirse un aumento de sensibilidad de las neuronas estriadas a la actividad dopaminérgica. Este hecho puede deberse a que la disminución de la actividad de la ACh en el SNC puede producir potenciación de las drogas dopaminérgicas.

En el parkinsonismo parecen disminuir los niveles de la enzima tirosina hidroxilasa y de la DA, datos que se han comprobado en pacientes que han muerto por efectos de esta enfermedad. En dichos pacientes, los niveles de colinacetyltransferasa, de acetil colinesterasa y de ACh son normales, por lo que se sugiere que los síntomas en el parkinsonismo se deben a un desbalance dopaminérgico-colinérgico en el estriado, con prominencia del sistema colinérgico (41). Los estudios histoquímicos que postulan la existencia de sinápsis entre las fibr nigro-estriales y las neuronas colinérgicas del estriado apoyan la mencionada interacción DA-ACh (8).

Dopamina: Se encuentra en alta concentración en el estriado pero es producida por los somas de neuronas de la parte compacta de la SN, desde donde es transportada a través de las fibras nigro-estriadas hacia el estriado (102).

Algunos estudios de la modificación de la actividad unitaria estriatal por estimulación de la SN sugieren la probabilidad de que la DA es un neurotransmisor excitador. Sin embargo, estudios neurofarmacológicos con inyección iontoforética de DA en el NC de ratas y gatos sugieren que ésta es un transmisor inhibitor, particularmente e las neuronas colinérgicas intrínsecas del NC. Ante esta controversia experimental puede sugerir la posibilidad de que exista en las neuronas del NC dos tipos diferentes de

receptores dopaminérgicos, unos que provocan excitación y otros inhibición (102).

Los resultados obtenidos por Fuxe (49) mediante inyección intraestriatal de drogas dopaminérgicas sugieren que la DA es importante en la producción de actividad estereotipada y la ejecución locomotora y conductual.

Carlsson (50) ha señalado que el control de la secreción y síntesis de la DA en las neuronas dopaminérgicas es realizado principalmente por autorreceptores pre y post sinápticos. Este autor también sugiere que con la edad se produce disminución de los niveles de DA y pérdida de neuronas dopaminérgicas, lo cual puede permitir el nivel crítico para que ocurran las enfermedades que resultan de cambios en la actividad de los ganglios de la base.

Existe una interdependencia entre la DA y la ACh. La DA inhibe los mecanismos colinérgicos mientras que la ACh aumenta la acción de los mecanismos dopaminérgicos estriatales. Se sabe también que el GABA inhibe el sistema dopaminérgico en la SN (102).

Es importante hacer notar, según lo describe Pletscher (74), que en la enfermedad de Parkinson no existe solamente deficiencia de DA en la SN, sino también disminución de los niveles de otras sustancias como son la serotonina, la noradrenalina y la descarboxilasa del ácido glutámico.

Noradrenalina (NA): Existe en pequeña cantidad en el estriado y se origina en el locus coeruleus. Se sabe que las fibras noradrenérgicas ascienden en el tallo cerebral para terminar en

el neostriado. Sin embargo, con base en estudios conductuales se sugirió que puede actuar como un transmisor inhibitor (51). En el capítulo sobre psicofisiología del aprendizaje y la memoria se mencionan los trabajos recientes al respecto.

Acetilcolina: En el estriado existe una alta concentración de ACh, de colina-acetil-transferasa y de acetil colinesterasa. La ACh se localiza en las terminales nerviosas presinápticas de interneurona, a juzgar por el hecho de que la destucción de las aferencias principales al cuerpo estriado, en la rata, no tiene efecto sobre la actividad de la acetilcolinesterasa y la colina acetilsa estriatal (116).

La red colinérgica en el neostriado es antagonista de la dopaminérgica y, según Fuxe (tomado de 102) el papel del sistema colinérgico es el de regular el nivel de excitabilidad de las neuronas estriatales a la acción de la DA liberada.

Serotonina: fibras serotoninérgicas que terminan en el estriado provienen principalmente de los núcleos dorsales del rafe y de la porción basomedial del tallo cerebral (69). La 5-HT se encuentra principalmente en el complejo caudado-putamen de la rata. Se encontró, mediante la estimulación de los núcleos dorsales del rafe y registro unitario en el complejo caudado-putámen de dichas ratas, que, probablemente en ese nivel, la serotonina sea un transmisor inhibitor (102).

Acido gamma amino butírico: La mayor concentración cerebral de este transmisor estriónigral se encuentra en el GP y la SN. Las terminales del sistema estriónigral parecen ser la fuente principal tanto del GABA como de la descarboxilasa del ácido

glutámico en estas estructuras. Estudios electrofisiológicos apoyan la posibilidad de que el GABA actúe como transmisor inhibitorio y que éste se encuentre en las terminales estriopálidas y estriónigrales debido a que se produce una inhibición de la actividad unitaria tanto en células del GP como en las de la SN por estimulación del estriado (102).

Substancia P: La substancia P generalmente es considerada como posible transmisor a nivel de las terminales sensitivas de la médula espinal o sea en las raíces dorsales. Sin embargo se ha encontrado que el haz estriónigral es el principal suministrador de substancia P a la SN, la cual es la estructura en donde se encuentra la mayor concentración de esta substancia en los ganglios de la base (102).

La razón por la que creí oportuno hacer una breve revisión de lo referente a núcleo caudado y aprendizaje, es porque probablemente esta estructura sea la integradora del aprendizaje en el experimento aquí reportado, o por lo menos, sea una de las estructuras que funcionan en paralelo con otras, que participen en dicho aprendizaje.

NUCLEO CAUDADO Y APRENDIZAJE

El NC es una estructura telencefálica que clásicamente se ha asociado con funciones reguladoras de la actividad motora. Lesiones de esta estructura extrapiramidal inducen un incremento de la actividad locomotora espontánea: la estimulación eléctrica del caudado produce patrones específicos de movimiento, cuyas características dependen de las regiones que son activadas y de

los parámetros de estimulación. Entre los patrones de respuesta más característicos que se observan ante la estimulación del NC se encuentran: movimientos giratorios, movimientos finos de las porciones distales de los miembros, inhibición motora total, etc. Es interesante hacer notar que existe una organización topográfica en el NC, con respecto a las regiones musculares que son controladas por esta estructura (75).

Hace más de 30 años, se reportó que las lesiones del NC producen una interferencia significativa en la ejecución de una tarea de alternación espacial. Después, también se encontró un marcado deterioro en la ejecución de una respuesta de prevención activa, post-lesión de caudado. Estos importantes estudios dieron lugar a la idea de que el NC no solamente se encuentra involucrado en procesos reguladores del movimiento, sino que también interviene en funciones más complejas, es decir, en las "funciones superiores" del sistema nervioso central. La hipótesis de que la integridad funcional del NC es esencial para la ejecución de conductas condicionadas instrumentalmente, ha recibido un gran apoyo a través de numerosos resultados experimentales. Las lesiones electrolíticas del NC producen decrementos marcados en la ejecución de una gran variedad de tareas instrumentales, tales como prevención activa, prevención pasiva, alternación espacial, presionar palancas, recorrer laberintos, etc. Pueden observarse efectos equivalentes cuando se interfiere con la actividad neural del NC por medio de la aplicación directa de cloruro de potasio o de anestésicos locales, en esta estructura (75).

Entre tales estudios se encuentran los realizados por Grinberg-Zylberbaum et al. (34), quienes por la aplicación tópica de novocaína o de prilocaína, en la cabeza del NC de gatos que previamente habían adquirido tanto una respuesta condicionada motora de aproximación a un comedero, como la inhibición condicionada de esta respuesta, produjeron la disminución reversible del número de respuestas correctas de inhibición condicionada. También se encuentran los realizados por Prado-Alcalá et al., quienes por la lesión electrolítica del núcleo, o por la inyección local de anestésicos como la lidocaína, o por la inyección de cloruro de potasio (KCl) 3 M, encontraron que por cualquiera de los métodos usado, se producía un deterioro tanto en la adquisición como en la retención de una tarea de prevención pasiva de un ensayo (86); la ejecución de tres diferentes respuestas condicionadas motoras, una pavloviana y dos respuestas instrumentales, fueron severamente dañadas en gatos (84); y otros estudios, en donde a gatos con electrodos implantados a permanencia en el NC se les registraron potenciales provocados en dicho núcleo por la presentación de estímulos condicionados (luz o sonido); estos potenciales se incrementaban durante la ejecución de una respuesta condicionada de aproximación, siendo que la extinción de la respuesta condicionada causaba disminución en la amplitud, mientras el recondicionamiento tenía el efecto contrario; tal registro de los potenciales provocados parece manifestar los cambios aferentes capaces de provocar respuestas en áreas conectadas no directamente con las vías sensoriales y/o la integración de la información en el NC, la cual subyace a la

ejecución de la respuesta aprendida (34).

Existe un gran número de resultados experimentales que sugieren fuertemente la existencia, dentro del caudado, de un sistema colinérgico. En este núcleo se encuentran altas concentraciones de colina y de (ACh) y de las enzimas que intervienen en su metabolismo. Además, la estimulación sensorial induce la liberación de ACh en el NC, y pueden observarse efectos similares ante su estimulación eléctrica; la aplicación iontoforética de ACh incrementa la actividad de algunas neuronas de esta estructura, mientras que la electroforesis de drogas anticolinérgicas produce el efecto opuesto. Desde el punto de vista anatómico, este sistema colinérgico se encuentra totalmente contenido dentro del caudado, y está representado por interneuronas (75).

Los estudios publicados acerca de las relaciones entre la actividad colinérgica del NC y los procesos de aprendizaje tienen que ver con 1) respuestas condicionadas instrumentales, mediadas por reforzadores positivos o negativos, y 2) métodos para alterar la actividad colinérgica. Estos métodos involucran la aplicación de unos cuantos microgramos de drogas anticolinérgicas (escopolamina o atropina) o de agentes colinomiméticos (ACh, colina, o carbacol), en el NC (75).

Las drogas tales como la fisostigmina y la escopolamina afectan la retención si son administradas a las ratas en cualquiera de varios intervalos diferentes después de los ensayos de discriminación luminosa, que iban desde los 30 min hasta los 28 días. La retención era siempre probada dentro de los 30 min siguientes, mientras la droga estaba activa. Un efecto

específico de la droga (deterioro, facilitación de la retención, o no efecto) dependía de manera sistemática de la intensidad del ensayo inicial, la dosis de la droga, y el tiempo de entrenamiento. Para explicar estos resultados se planteó la hipótesis de que los cambios sinápticos que representaban la información almacenada se desarrollaban gradualmente a través de varios días y además desaparecían (retrocedían) durante el curso del olvido normal. Así, el tiempo máximo de la "potencia" sináptica, 14 días después del entrenamiento para algunas de las tareas estudiadas, el hábito adquirido desaparecía con una dosis de fisostigmina. Además la misma dosis no tenía efecto 1 día después del entrenamiento, cuando la "potencia" sináptica no estaba aún desarrollada, y la retención se facilitaba 28 días después del entrenamiento cuando la memoria era débil en los animales no tratados (110).

En 1970, Neil y Grossman (66) reportaron que la aplicación de escopolamina en la región dorsal del NC anterior, produce un decremento significativo en la ejecución de una respuesta de prevención activa de "dos vías", mientras que la aplicación de esta sustancia en la región ventral del NC anterior induce una mejoría en la ejecución. Posteriormente, los decrementos conductuales observados fueron confirmados y extendidos: las microinyecciones de escopolamina en la región posterior del NC producen deficiencias en la respuesta de prevención activa, aún mayores que las observadas cuando se inyectó en el NC anterior (75).

Con el objeto de conocer si el sistema colinérgico estriatal

estaba involucrado en la adquisición y/o el mantenimiento del condicionamiento, se han realizado varios trabajos, de los cuales, los siguientes son una muestra.

Primeramente, es interesante mencionar el experimento realizado por Prado-Alcalá et al. (88) para establecer la relación entre el NC y el condicionamiento de prevención pasiva. Se estudió el efecto que sobre dicho condicionamiento tuvo la producción de lesiones electrolíticas localizadas tanto en el NC anterior como en el posterior. Un análisis cuantitativo del tamaño de las lesiones reveló que conforme el tamaño de las mismas fue mayor, la capacidad de ejecución del aprendizaje fue menor. Asimismo, se encontró que las lesiones localizadas en las porciones posteriores del caudado produjeron una mayor interferencia con la capacidad de retención de este condicionamiento.

En otro experimento, los sujetos fueron entrenados para presionar una palanca durante 15 o 30 sesiones diarias. A los mismos se les implantó a permanencia cánulas en ambos núcleos caudados por las que se les inyectó atropina, haloperidol o cloruro de sodio. Las microinyecciones de atropina redujeron considerablemente el nivel de presión de palanca después de 15 días de entrenamiento, pero no después de 30 días de entrenamiento. La misma dosis de atropina dentro de la amígdala de los gatos entrenados sólo 15 días no produjo cambio en la ejecución, mientras que las microinyecciones de haloperidol dentro del NC indujeron un pequeño pero importante incremento en el nivel de presión. Los resultados de este experimento muestran

que el bloqueo colinérgico del NC interfiere grandemente con la ejecución instrumental de animales con un relativamente bajo, pero estable, grado de entrenamiento. En contraste, no hay deficiencia significativa por el mismo bloqueo colinérgico en gatos sobreentrenados (80).

Ratas fueron entrenadas en una tarea de prevención pasiva de un ensayo y probada su retención a las 24 y 48 hrs. También fueron entrenadas en un paradigma de prevención activa. Se midieron los efectos de las microinyecciones de atropina o de solución salina tanto en el NC anterior como posterior. Sólo aquellas ratas inyectadas con atropina en el NC anterior mostraron un déficit en la retención de la tarea de prevención activa. Estos resultados sugieren que la actividad colinérgica del NC anterior está críticamente involucrada en la consolidación de la memoria de la tarea de prevención pasiva, pero no en el proceso que media la adquisición de un aprendizaje relativamente simple de prevención activa (82).

Otro de los experimentos que nos brindan información acerca del proceso de la modulación del aprendizaje por el sistema colinérgico es el siguiente. Ratas fueron entrenadas en una tarea de evitación pasiva de un ensayo, y se midió la retención de la tarea a las 24 horas. Se inyectó atropina bilateralmente dentro del NC anterior, en grupos independientes, en una de varios intervalos después del entrenamiento de adquisición, es decir a los 2 min, 3 min 45 seg, 7 min 30 seg, 15 y 30 min. La aplicación de la atropina 2 min después del entrenamiento produjo una pérdida de la retención de la prevención pasiva. Un grado

intermedio de daño fue visto cuando el tratamiento fue aplicado a los 3 min 45 seg después de la experiencia del aprendizaje, y la interferencia con la retención fue notada aún cuando se estudió el intervalo de 7 min 30 seg. En contraste, no se observaron deficiencias en los grupos de animales inyectados con atropina 15 o 30 min después del ensayo. Estos resultados sugieren que hay un proceso dependiente del tiempo que media la retención del aprendizaje de prevención pasiva, y que este proceso requiere la activación de sinapsis colinérgicas dentro del NC anterior (89).

Otro trabajo relacionado con el efecto de la inyección de atropina dentro del NC para determinar su importancia dentro del proceso de retención en un condicionamiento de prevención pasiva es el siguiente. Las ratas se entrenaron en un aprendizaje de prevención pasiva de un ensayo y la retención se midió a los 30 min y a las 24 hrs de la sesión de adquisición. La atropina (60 ug) se inyectó dentro del NC anterior 2 min después de la sesión de adquisición. La retención fue excelente a los 30 min del ensayo, mientras que se encontró un déficit significativo en la memoria cuando la retención se midió a las 24 hrs. del ensayo. Estos resultados sugieren que el bloqueo de la actividad colinérgica del NC, induce una interferencia de la consolidación de la memoria de largo plazo, pero no interfiere con los procesos de la memoria de corto plazo (90).

Dos series de experimentos fueron realizados en dos grupos de gatos a los cuales se les inyectó 80 ug de atropina dentro de la cabeza de ambos núcleos caudados. Al primer grupo de sujetos, después de haber aprendido a caminar una distancia después de

haber terminado la aplicación de 4 destellos luminosos; al segundo grupo se le entrenó a presionar una planca; a todos los sujetos se les reforzó con una cantidad constante de leche; ambas tareas se vieron significativamente dañadas después de la inyección de atropina. Las respuestas reflejas motoras así como la motivación alimentaria no fueron modificadas por la atropina (85).

Para apoyar la hipótesis de que la actividad colinérgica del NC está involucrada en el proceso de aprendizaje de una ejecución instrumental, los efectos de microinyecciones de diferentes dosis de colina dentro de dicha estructura fueron medidos en un condicionamiento de presión de palanca. Se encontró una modificación en la ejecución dependiente de la dosis: pequeñas dosis la mejoraron, mientras dosis altas, la dañaron, mientras las plicaciones de colina dentro de la corteza parietal no tuvieron efecto. los efectos facilitatorios fueron reproducidos por las microinyecciones de ACh dentro del NC. Estos datos apoyan la hipótesis de trabajo de Prado-Alcalá y su grupo (81).

También se ha mostrado que la aplicación de colina en las regiones anterior y posterior del estriado de ratas, induce una mejoría en la ejecución de una tarea de prevención pasiva, siendo mayor el efecto cuando la aplicación del precursor de la acetilcolina se hace en la región posterior (79).

El efecto del sobreentrenamiento de un aprendizaje es claro al revisar los siguientes trabajos.

Se midió el efecto de microinyecciones de escopolamina dentro

del NC anterior o posterior o dentro de la corteza parietal sobre un aprendizaje de alternación espacial. Sólo aquellos animales con un grado de entrenamiento bajo e inyectados en el NC anterior mostraron un deterioro en la ejecución, en contraste con aquellos inyectados en la corteza o con sujetos con un grado mayor de entrenamiento e inyectados en el NC y no mostraron decremento en la ejecución. Estos resultados revelan que en conductas aprendidas tanto simples como complejas, el sobreentrenamiento induce protección contra el decremento de la ejecución.

Otro trabajo que prueba la hipótesis de que el sobreentrenamiento de una tarea instrumental, del tipo de presión de palanca, previene el deterioro de la ejecución después del bloqueo generalizado y el de la actividad colinérgica del estriado, con un relativamente bajo grado de ensayo, es el siguiente. Las ratas aprendieron a presionar una palanca y al cabo de 5, 15 o 25 sesiones se les inyectó escopolamina o cloruro de potasio 3 M dentro del complejo caudado-putámen. Se encontró un déficit significativo en la ejecución de los animales con un bajo o medio grado de entrenamiento, mientras que no hubo cambios en la conducta aprendida cuando las ratas habían sido sobreentrenadas. De nuevo, los resultados apoyan la idea de que en una tarea sobreentrenada, otro sistema neuroquímico dentro del estriado y otras estructuras sean las que codifican dicha información (87).

Reiterando lo anterior, se ha acumulado una gran cantidad de información concerniente a la participación del NC o neostriado

en los procesos de memoria. Se apoya fuertemente la hipótesis de que el caudado está involucrado críticamente en los procesos asociativos que se dan por la evidencia de que casi cualquier conducta aprendida que ha sido estudiada se daña después de interrumpir la integridad funcional de esta estructura, con el uso de una variedad de técnicas de lesión; lesiones electrolíticas, aplicación tópica de KCl, anestésicos locales. Aunque estos estudios indican que el funcionamiento normal del NC es importante para el establecimiento de la memoria, ellos no proveen datos acerca de la naturaleza de los mecanismos implicados en semejante función. Por lo mismo, se han desarrollado diseños experimentales para mostrar las alteraciones en la actividad neuroquímica del estriado. Ya que la DA, el GABA, y la ACh son los principales neurotransmisores que regulan la actividad del sistema nigro-estriatal, los datos encontrados sugieren que el sistema nigro-estriatal está críticamente involucrado en las funciones mnémicas. Varias líneas de evidencia apoyan esta idea; el bloqueo de la actividad GABAérgica de la sustancia nigra y el tratamiento combinado de un bloqueo dopaminérgico con atropina intraestriatal da como resultado amnesia (77).

Resumiendo: encontrar las bases neurofisiológicas del aprendizaje implica encontrar las mismas bases del fenómeno de la memoria. Podríamos decir que el aprendizaje es el proceso por el cual un sujeto adquiere cierta información, y la memoria es el resultado del proceso neural desarrollado para codificar dicha información. Por lo mismo, al estudiar el aprendizaje, estamos

estudiando el proceso mnemónico. Así, los trabajos realizados para tratar de dilucidar el proceso neural de la memoria, utilizan el fenómeno de aprendizaje como una forma de hacer que algún sujeto adquiera una conducta bajo determinado método o programa lo mejor delimitado y controlado posible.

La investigación sobre los mecanismos involucrados en el almacén de memoria tiene una gran cantidad de datos experimentales. Los datos, así, son usados para entender cómo el sistema nervioso integra la información relevante derivada de la experiencia, y cómo esa información es canalizada a los sistemas efectores, cuando ocurren experiencias iguales o similares (77).

De los estudios presentados hasta aquí se puede concluir que la actividad colinérgica del NC juega un papel fundamental en los procesos de adquisición y mantenimiento de un aprendizaje instrumental. La evidencia experimental también puntualiza la conclusión de que la actividad colinérgica estriatal no está involucrada en la ejecución de tareas que han sido sobreentrenadas. Los resultados obtenidos después de la aplicación de picrotoxina dentro de la sustancia nigra de animales sobreentrenados, también hace pensar la misma conclusión. Tomados en conjunto, dichos estudios sugieren que la actividad de las interneuronas que contienen ACh en el NC y las neuronas GABAérgicas estriatonigrales, están involucradas críticamente en los procesos responsables de la memoria reciente, mientras el almacén de información de largo plazo está mediado por un sistema neuroquímico diferente, el cual muy probablemente esté localizado fuera del sistema nigro-estriatal (76).

De acuerdo con lo anterior, Miller (tomado de Prado-Alcalá, 77), propuso un modelo de almacén de dos estados de memoria. De acuerdo a este modelo, el NC constituiría el primer almacén de memoria para tareas operante, las cuales serían transferidas a la corteza cerebral.

Ahora bien, si el NC es una de las estructuras primordiales responsables de almacenar la información de aprendizajes con poco entrenamiento; es por esto que el trabajo experimental reportado en esta tesis, tuvo como finalidad, encontrar la vía eferente para la correcta emisión de la conducta aprendida.

10.3 Apéndice III

ACh	acetilcolina	
AChE	acetilcolinesterasa	
CCK	colesistoquinina	
CE	cuerpo estriado	
CI	cápsula interna	
CM-PF	complejo centro mediano-parafascicular	
CAT	colina acetiltransferasa	
CPM	corteza prefrontal medial	
d-ANF	d-anfetamina	
DA	dopamina	
DMT	núcleo dorsomedial del tálamo	
EA	estímulo aversivo	
EC	estímulo condicionante	
EEG	electroencefalograma	
EI	estímulo incondicionado	
EIA	estímulo incondicionado aversivo	
GABA	ácido gamma amino butírico	
GAD	descarboxilasa del ácido glutámico (glutamico Descarboxilasa)	
GB	ganglios de la base	
FR	formación reticular	
GP	globo pálido	
GPd	globo pálido dorsal	
GPv	globo pálido ventral	
GPE	globo pálido externo	
GPI	globo pálido interno	
KCl	cloruro de potasio	
LTP	potenciación a largo plazo	
NA	noradrenalina	
nbM	núcleo basal de Meynert (humanos)	
nbMC	núcleo basal maguocelular (ratas)	
NC	núcleo caudado	
NRP	núcleo entopeduncular	
NPP	núcleo pedunculopontino	
NST	núcleo subtalámico	
PPSE	potencial post-sináptico excitatorio	
PPSI	potencial post-sináptico inhibitorio	
PT	putámen	
PD	pálido dorsal	
PV	pálido ventral	
SEP	sistema extrapiramidal	
SN	sustancia nigra	
SOL	sueño de ondas lentas	
SP	sistema piramidal	
SPd.	sueño paradójico	
SNC	sistema nervioso central	
sust. P	sustancia P	
TPC	núcleo pedunculopontino tegmental	
UGCL	utilización de glucosa cerebral local	
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)	
6-OHDA	6-hidroxidopamina	