

11261
EST...

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“PARTICIPACION DEL NEOESTRIADO, AMIGDALA Y
SUBSTANCIA NEGRA EN EL PROCESAMIENTO EN
SERIE Y/O PARALELO DE LA MEMORIA DE CORTO
PLAZO EN LA PRUEBA DE EVITACION INHIBITORIA”**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
(FISIOLOGIA)**

P R E S E N T A :

MANUEL SANCHEZ ALAVEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA

**SINODALES: DRA. ELVIRA GALARRAGA
DR. RAUL AGUILAR ROBLERO
DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA
M. EN C. MARIO VAZQUEZ GARCIA
DRA. SARA EUGENIA CRUZ MORALES**

MEXICO D.F., NOVIEMBRE DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A ITA, PORQUE ES MI RAZON DE SER.

A VICKY, POR HACER DE MI VIDA UNA HISTORIA
DIFERENTE Y ENTRETENIDA.

A MANUEL DE JESUS POR SU BENDICION ETERNA,
CARIÑO Y HERENCIA INFINITA.

A JOSE POR SU APOYO INCONDICIONAL, CONFIANZA Y
SEGURIDAD.

A MI MADRE Y HERMANOS, PORQUE UN DIA CREYERON
EN MI.

A JOSE LUIS CANO, PORQUE NUNCA DEBIO TENER ESE
DESTINO.

A MI RAZA MIXTECA, PORQUE ES UN PUEBLO QUE AUN
NO DESAPARECE.

*“Que el camino se extienda para recibirte,
Que el viento siempre sople a tu favor,
Que el sol caliente tu cara, y , que la lluvia
caiga suavemente sobre tus tierras...”*
jsg to iis '92

ADEMAS DEDICO LA PRESENTE A:

ROBERTO PRADO, POR DARME LA OPORTUNIDAD DE ASOMARME A LA CIENCIA EN MEXICO.

A RIGOBERTO, ILKA, ALFREDO Y AMARILIS POR MOMENTOS INOLVIDABLES, POR SU AMISTAD SINCERA, POR SER HERMANOS PANAMEÑOS.

A GINA, POR SUS ORIENTACIONES Y EXPERIENCIAS, POR SU APOYO INCONDICIONAL.

A SARITA, POR SU AGRADABLE SONRISA Y SABIDURIA.

A MIS COMPAÑEROS GABRIEL, RAFAEL Y MARITZA, POR MOMENTOS AGRADABLES Y ESPACIOS DIFERENTES EN EL LABORATORIO DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

A MIS AMIGOS DE MAESTRIA: TERE, CECI, AARON, TONY, MIRELTA Y ROSALINDA DIAZ.

A MIS AMIGOS DEL LABORATORIO DE FISIOLOGIA: MARIO, FRANCISCO, VICTOR MANUEL, JUANJO, DE LA FUENTE, ROBERTO, CALIXTO Y CELIA.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina por ofrecer un espacio al desarrollo de la Ciencia.

Al Dr. René Drucker Colín por apoyar e impulsar la investigación a través del fortalecimiento del Posgrado, y por su preocupación en mejorar la calidad de la enseñanza en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina.

A la Sra. Mondragón y su equipo administrativo por las facilidades brindadas.

A Mario Vázquez, por el apoyo incondicional en momentos realmente difíciles.

Al Sr. Joaquín Mendoza y al MC Carlos Medina Angel por su colaboración y apoyo técnico complementario.

Al Sr. Carlos de los Santos y Nicasio Domínguez por su apoyo incondicional en nuevas técnicas y materiales de apoyo.

A Lidia Morales Martínez, porque siempre brindó un buen trabajo en el momento oportuno.

ESTE TRABAJO FUE APOYADO POR DGAPA UNAM, ASI COMO CONACYT CON LA ASIGNACION DE BECA NUMERO 87756.

INDICE

RESUMEN	vi
SUMMARY	vii
I. APRENDIZAJE Y MEMORIA: CONCEPTOS BASICOS	1
II. ANATOMIA FUNCIONAL DEL NEOESTRIADO, AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA	
2.1. NEOESTRIADO	5
2.1.1. Anatomía macroscópica	5
2.1.2. Anatomía microscópica	6
2.1.3. Neurotransmisores	6
2.1.4. Principales aferencias y eferencias	8
2.2 SUBSTANCIA NEGRA	12
2.2.1. Anatomía macroscópica	12
2.2.2. Anatomía microscópica	12
2.2.3. Neurotransmisores	13
3.3.4. Principales aferencias y eferencias	13
2.3. AMIGDALA	15
2.3.1. Anatomía macroscópica	15
2.3.2. Anatomía microscópica	16
2.3.3. Neurotransmisores	18
2.3.4. Principales aferencias y eferencias	20
III. PARTICIPACION DEL NEOESTRIADO, AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA	24
3.1. Neocstriado	24
3.2. Amígdala	25
3.3. Substancia Negra	28
IV. ANTECEDENTES QUE INDICAN UN PROCESAMIENTO EN SERIE O PARALELO DE LA MEMORIA DE CORTO Y LARGO PLAZO	29
V. EL CONDICIONAMIENTO DE LA PRUEBA DE EVITACION INHIBITORIA EN EL ESTUDIO DE PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA	33
VI. EXPERIMENTO I	
6.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	36
6.2. HIPOTESIS	36
6.3. METODO	37
6.3.1. Sujetos	37
6.3.2. Cirugía	37
6.3.3. Aparatos	38
6.3.3.1. Cámara de condicionamiento de evitación inhibitoria	38
6.3.3.2. Cámara de actividad motora	38
6.3.3.3. Bomba de infusión leuta	38
6.3.4. Sesión de adquisición	38
6.3.5. Microinyección y tratamiento	39
6.3.6. Sesiones de retención	39
6.3.7. Actividad motora	40
6.3.8. Histología	40

6.3.9. Grupos	40
6.4. Análisis estadístico	41
6.5. RESULTADOS	42
6.5.1. Análisis histológico	42
6.5.2. Resultados conductuales correspondientes a los grupos entrenados con intensidad de choque de 1 mA	42
6.5.2.1. Sesión de adquisición y escape	42
6.5.2.2. Primera sesión de retención	42
6.5.2.3. Segunda sesión de retención	43
6.5.2.4. Efecto del tratamiento farmacológico sobre la memoria de corto plazo y largo plazo a través del tiempo	44
6.5.2.5. Actividad motora	46
6.5.3. Resultados conductuales correspondientes a los grupos entrenados con 6 mA.	48
6.5.3.1. Sesión de adquisición y escape	48
6.5.3.2. Primera sesión de retención	48
6.5.3.3. Segunda sesión de retención	48
6.5.3.4. Efecto del tratamiento farmacológico sobre la memoria de corto plazo y largo plazo a través del tiempo	49
6.5.3.5. Actividad motora	52
II. EXPERIMENTO 2	
7.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	54
7.2. HIPOTESIS	54
7.3. METODO	55
7.3.1. Sujetos	55
7.3.2. Microinyección y tratamiento	55
7.3.3. Grupos	55
7.4. RESULTADOS	56
7.4.1. Análisis histológico	56
7.4.2. Resultados conductuales correspondientes a los grupos entrenados con intensidad de choque de 1 mA	56
7.4.2.1. Sesión de adquisición y escape	56
7.4.2.2. Primera sesión de retención	57
7.4.2.3. Segunda sesión de retención	58
7.4.2.4. Efecto del tratamiento farmacológico sobre la memoria de corto plazo y largo plazo a través del tiempo	58
7.4.2.5. Actividad motora	59
7.4.3. Resultados conductuales correspondientes a los grupos entrenados con 6 mA.	64
7.4.3.1. Sesión de adquisición y escape	64
7.4.3.2. Primera sesión de retención	64
7.4.3.3. Segunda sesión de retención	65
7.4.3.4. Efecto del tratamiento farmacológico sobre la memoria de corto plazo y largo plazo a través del tiempo	65
7.4.3.5. Actividad motora	66
7.5. DISCUSION	69
VIII. CONCLUSIONES	88
IX. APENDICE	90
X. BIBLIOGRAFIA	101

RESUMEN

El estudio de los mecanismos implicados en el almacenamiento de la memoria ha tenido múltiples enfoques. Recientemente se ha puesto atención a la relación funcional entre diferentes estructuras cerebrales durante la formación de la memoria de largo plazo (MLP). Datos recientes indican que cuando un sujeto es entrenado durante pocas sesiones o con una intensidad de estimulación relativamente baja, la relación funcional adoptada por varias estructuras en el procesamiento de información es en SERIE, lo que implica que cuando se interfiere con la actividad funcional de alguna de ellas, se produce amnesia. Asimismo, cuando los sujetos son sobreentrenados o cuando se les aplica una intensidad de estimulación relativamente alta, ocurre un rearrreglo funcional en PARALELO, lo que indica que cuando se interfiere con la actividad funcional de alguna estructura involucrada en ese aprendizaje, el efecto amnésico no se presenta.

El objetivo del presente trabajo es aplicar estas mismas consideraciones en el procesamiento de la memoria de corto plazo (MCP) por tanto nuestro propósito fue establecer si: a) el bloqueo reversible de la actividad funcional del neocórtex, la amígdala o la sustancia negra interfiere con el establecimiento de la memoria de corto plazo en sujetos sometidos a niveles bajos de reforzamiento en la tarea de evitación inhibitoria, y b) cual es el efecto cuando se usa un sobreentrenamiento en el establecimiento de la MCP.

Para esto, se realizaron dos series experimentales. En la primera se hizo un bloqueo de la actividad funcional con lidocaína del neocórtex, la amígdala o la sustancia negra un minuto después de la adquisición de la tarea de evitación inhibitoria para comparar los efectos en el establecimiento de la memoria de corto y largo plazo en animales que fueron sometidos a un entrenamiento normal o un sobreentrenamiento. En el segundo estudio se realizó un bloqueo simultáneo de la actividad funcional de las siguientes combinaciones: neocórtex-amígdala, neocórtex-sustancia negra o amígdala-sustancia negra; estos animales fueron sometidos al mismo protocolo de entrenamiento.

Los resultados del primer experimento indican que en la memoria de corto plazo se da un procesamiento en paralelo de la información ya que al interferir con la actividad funcional de cualquiera de las estructuras estudiadas no existe amnesia tanto en los animales sometidos a niveles normales de entrenamiento ni en los sobreentrenados. Por otra parte la memoria de largo plazo se ve importantemente deteriorada en animales sometidos a entrenamiento con reforzamiento normal (procesamiento en serie); en animales sobreentrenados aparentemente se produce una reorganización de esta memoria (procesamiento en paralelo), ya que el bloqueo de esas estructuras no induce deficiencias en la memoria de largo plazo.

En el segundo experimento cuando se interfiere simultáneamente con la actividad de la combinación neocórtex-sustancia negra, la memoria de corto plazo está totalmente deteriorada; es decir, el procesamiento de la información es en serie y en el resto de las combinaciones todavía es en paralelo. La memoria de largo plazo se deteriora en todas las combinaciones indicando un procesamiento en serie también. Con el sobreentrenamiento la memoria de corto plazo se reorganiza en paralelo nuevamente y la memoria de largo plazo se reorganizan parcialmente hacia un sistema en paralelo.

ABSTRACT

The study of the mechanisms involved in the storage of memory has had multiple views. Recently the attention has been led to the functional relationship among different brain structures during long-term memory (LTM) formation. Recent data indicate that when a subject is trained with low or normal reinforcement, the functional relationship adopted by many brain structures in the processing of information is in SERIES, that means that when we interfere with the functional activity of anyone of them, amnesia is produced. In the same way, when the subjects are overtrained, there is a PARALLEL functional rearrangement, that means that when we interfere with the functional activity of any structure involved in that learning, the amnesic effect disappears.

The objective of this work is to apply the same consideration to the processing of short-term memory (STM); our purpose is to establish if: a) the reversible blockade to the functional activity of the striatum, the amygdala or the substantia nigra interferes with the establishment of short-term memory in subjects submitted to normal levels of reinforcement in an inhibitory avoidance task, and b) what is the effect of overreinforcement in the establishment of STM.

Two experiments were carried out. In the first one, blockade of functional activity of the striatum, the amygdala or the substantia nigra was made and then, we compared the effects in the establishment of short-term and long-term memory in animals submitted to a normal training or overreinforcement training in the inhibitory avoidance task. In the second one, a simultaneous blockade of the functional activity was made in the following combinations of structures: neostriatum-substantia nigra, neostriatum-amygdala or amygdala-substantia nigra; these animals were submitted to the same learning protocol.

The result of the first experiment indicates that in short-term memory there is a parallel processing of information, when we interfere with the functional activity of any given structure, amnesia does not exist in animals submitted to a normal training nor in overreinforced animals. On the other hand, long-term memory is notably impaired in animals submitted to a normal reinforcement training (serial processing); in overreinforced animals a reorganization of memory is produced (parallel processing), since functional blockade does not interfere with long term memory.

In the second experiment when the activity of the neostriatum-substantia nigra is simultaneously interfered, short-term memory is totally impaired; this means that the processing of information is in series, and in the other combinations is still in parallel. The long-term memory is impaired in all the combinations, indicating that there is a processing in series of the information. With overreinforcement, short-term memory is reorganized in parallel again and long term-memory is partially reorganized in a parallel system.

CAPTULO 1

APRENDIZAJE Y MEMORIA: CONCEPTOS BASICOS

Un aspecto muy importante en la evolución de las especies animales es la presencia de un sistema nervioso que integra y codifica una serie de informaciones provenientes del medio ambiente, dando así, una respuesta integrada con la cual se mantiene una interacción constante con el medio externo y al mismo tiempo le da a aquellos la capacidad de adaptarse y sobrevivir.

Mientras una especie sea filogenéticamente más avanzada, ésta modifica y adapta su conducta en forma continua de acuerdo a su entorno, y en este caso nos referimos a aprendizaje. Cuando esta respuesta adaptativa llega a ser permanente, se estará hablando de memoria (Sarter y Markowitsch, 1985). Se ha demostrado que desde los organismos filogenéticamente menos desarrollados hasta los más evolucionados son capaces de adquirir una conducta de acuerdo a su repertorio o comandos existentes en su sistema nervioso y corporal que le dan capacidad de desarrollar una respuesta determinada ante un estímulo determinado. Ante esto el aprendizaje puede abordarse a nivel experimental y puede ir desde una forma muy simple no asociativa (habitación y sensibilización) hasta formas de aprendizajes más complejos y asociativos (condicionamiento clásico e instrumental). Cuando se establece un aprendizaje, el siguiente requisito importante es su almacenamiento para su posterior uso.

Los conceptos de aprendizaje y memoria están estrechamente relacionados. Mientras el primero se refiere al proceso de adquirir nueva información, el segundo se refiere a la persistencia de ese aprendizaje en un estado que puede ser evocado posteriormente; por tanto la memoria es consecuencia del aprendizaje (Squire, 1987).

Una definición de aprendizaje que podría ser global es la que establece que es un cambio más o menos permanente de la conducta, derivado de cuando al menos una experiencia previa, y que no depende de procesos de maduración, fatiga o de efectos farmacológicos pasajeros (Prado-Alcalá y Quirarte; 1993), y que la respuesta desarrollada está dentro del repertorio conductual del sujeto.

Cuando se ha llevado a cabo el aprendizaje el siguiente requisito necesario es la persistencia de ese cambio de conducta el cual se lleva a cabo gracias a la existencia de mecanismos de memoria que permiten retener esa información y poder evocarlo posteriormente después de un tiempo determinado. La información puede almacenarse durante un intervalo corto (memoria de corto plazo) o largo (memoria de largo plazo). La memoria de corto plazo (MCP) se refiere a un sistema que retiene información sólo temporalmente en un estatus especial mientras ésta llega a ser incorporada o

transferida a uno más estable, potencialmente permanente o memoria de largo plazo (MLP) (Squire, 1987). Con respecto al tiempo, la primera tiene un intervalo de segundos o minutos, en tanto que la segunda puede durar horas, días, semanas o toda la vida (Sarter y Markowitsch, 1985)). Por tanto una cuestión importante es determinar cómo se forma y dónde se encuentran los trazos de la memoria una vez que se ha adquirido un aprendizaje; es aquí donde la búsqueda de este almacén cobra importancia para establecer cuáles son los substratos neurobiológicos subyacentes a estos eventos.

Es necesario señalar que la memoria puede clasificarse de acuerdo a otros parámetros los cuales serán mencionados brevemente: con respecto a la forma de usarse puede ser una memoria de trabajo la cual es un tipo de memoria de corto plazo (Baddeley, 1992) o de referencia donde el sujeto se basa en la identificación de una serie de señales (Morris et al., 1982). De acuerdo a la forma de evocarse puede ser una memoria declarativa o de procedimiento. La primera puede ser episódica (recordar eventos relacionados a la vida personal) o semántica (por ejemplo los conocimientos adquiridos en la escuela), mientras que la segunda sólo se ejecuta en forma manual. De aquí puede derivar la memoria implícita (no necesita de la conciencia) y la memoria explícita (necesita de la conciencia). Si se toma en cuenta la atención enfocada, la memoria puede ser primaria o secundaria según Williams James (Squire, 1987).

Los antecedentes históricos mas relevantes en el estudio de procesos de aprendizaje y la memoria inician con Wilhelm Wundt quien fundó en Leipzig el primer laboratorio de psicología en 1879 para el estudio de la conducta animal. En 1890, Williams James, influenciado por Locke y Hume, define el término de plasticidad conductual para referirse a los cambios significativos de la conducta (Cotman y McGaugh, 1980) e indicó que aprendemos a través de asociaciones y que el cerebro se puede construir con base en los reflejos.

En 1898, Edward Thorndike, fascinado por la inteligencia animal y trabajando con pollos y gatos concluyó que ellos pueden resolver problemas (e.g., como librar una puerta para escapar de una caja y tener acceso a comida) a través del ensayo y error (ley del efecto). Señaló que la probabilidad de que se repita alguna conducta aumenta con la recompensa y disminuye con el castigo.

Al mismo tiempo en Rusia, Sechenov indica que a través del estudio de los reflejos se pueden investigar los problemas de la Psicología. La influencia de los dos últimos fue importante en Pavlov y Bechterev. Pavlov (1927) descubrió la respuesta salival condicionada y pensó que este reflejo psíquico provee un método para el estudio de la fisiología y funciones de la corteza cerebral animal.

En 1904, el biólogo alemán Richard Semon (Schacter 1982) introduce el término de *engrama* y lo define como el conjunto de cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada, es decir el código neural necesario para la ejecución de una respuesta aprendida.

En 1907, John B. Watson estudió la capacidad de las ratas para resolver un problema utilizando un laberinto. En 1913 publica *Psychology as a Behaviorist Views it*. Él decía que para entender la conducta, era necesario medir el estímulo que entraba y la respuesta que salía. Para él, la conducta podría ser explicada en términos de aprendizaje.

La aproximación moderna en el estudio del aprendizaje y la memoria en términos de substratos biológicos empieza en Estados Unidos con Karl Lashley quien junto con Sheppard Franz (1917) inicia la búsqueda del engrama. Utilizando un programa concierne a la recuperación de la función después de daño cerebral en humanos y animales, llegó a ser escéptico en la localización precisa de las funciones intelectuales en la corteza cerebral. En 1929 concluyó que los trazos de memoria son almacenados en la corteza cerebral pero no localizados, sin considerar que ciertas formas de aprendizaje pudieran localizarse subcorticalmente.

En 1943, Carl Hull enfatizó el reforzamiento como sistema mecánico y sistemático para que se establezca el aprendizaje. Guthrie en 1935, proponía que la asociación elemental de estímulo-respuesta se establecía a través de la contigüidad. En 1938, Skinner, apoyado en la ley del efecto, estudia las conductas operantes con base en la recompensa y el castigo. En 1949 Donald Hebb proponía que una memoria dada está representada por una red neuronal en la corteza, y que una neurona puede participar en más de una memoria.

Estos antecedentes dan lugar al desarrollo de las dos principales ideas acerca de dónde se localiza el engrama. La primera es la conexionista, determinista y localizacionista defendida por Ramón y Cajal (1911), Konorski (1948), Hebb (1949), Eccles (1953) y más recientemente por Kandel (1976). Se establece desde este punto de vista que el sistema nervioso está compuesto de partes localizadas e identificables, y que las funciones de conducta pueden ser localizadas en componentes particulares. Cobran mucha importancia los estudios hechos por Broca en 1871 y Ferrier en 1876, alcanzando gran éxito con la realización de lesiones cerebrales localizadas y estimulación directa en la corteza cerebral, los cuales producen efectos altamente específicos en el lenguaje, visión y actividad motora (Luria, 1966). Un segundo enfoque es de que la conducta y la actividad mental surgen de la actividad

integrada de todo el cerebro. El punto de vista antilocalizacionista aparece en los escritos de la Gestalt, Lashley y E.R. John. La Gestalt propone que el patrón de actividad eléctrica sobre un gran número de áreas corticales determina la percepción y la función mental. Las características de la percepción corresponden directamente a cómo la corriente eléctrica es distribuida en la corteza, y no es un conjunto específico de conexiones neurales activadas por la corriente. El concepto propuesto por John resalta en el sentido de que la memoria debe estar amplia y equitativamente distribuida a través de varias áreas del cerebro; cualquier neurona o sinápsis en particular puede participar en el almacenamiento y evocación de memorias particulares en una manera probabilística y no en una manera determinista (John, 1972). Como podrá observarse a lo largo del desarrollo teórico y experimental de esta tesis, nuestra posición favorece, en última instancia el planteamiento antilocalizacionista.

La parte experimental tiene que ver con los efectos del bloqueo reversible del estriado, la amígdala y de la substancia negra sobre la retención de la memoria de corto plazo y la consolidación de la memoria de largo plazo en una tarea entrenada con dos diferentes magnitudes de un reforzador. Por esta razón, en los capítulos siguientes presentaré una somera revisión acerca de la anatomía funcional de las estructuras mencionadas (capítulo 2) y de su participación en procesos de aprendizaje y memoria (capítulo 3). En el capítulo 4 se discuten evidencias que indican que el procesamiento de la información que será almacenada en la memoria puede ser en serie o en paralelo, dependiendo de factores paramétricos de la estimulación que se presenta durante el aprendizaje; la tarea de aprendizaje que se utilizó en los experimentos realizados en esta tesis se describe en el capítulo 5. El resto de los capítulos están relacionados con la parte experimental propiamente dicha, así como con la discusión y la interpretación de los resultados obtenidos.

CAPTULO 2

ANATOMIA FUNCIONAL DEL NEOESTRIADO, AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA

2.1 NEOESTRIADO

Los ganglios basales son un conjunto de estructuras localizadas profundamente en los hemisferios cerebrales e incluyen al estriado, globo pálido y amígdala. Funcionalmente el complejo estriatopalidal actúa en conjunto con sus núcleos aliados: los núcleos subtalámicos (recíprocamente conectados con el pálido), y la sustancia negra (SN), con su pars compacta (SNc) rica en dopamina y la pars reticulada (SNr), interconectada con el estriado. Los ganglios basales forman un sistema que recoge señales virtualmente de todas las áreas corticales para modificar conductas motoras, emocionales y cognitivas; asimismo redistribuyen estas entradas con otras incluyendo las proyecciones provenientes del sistema límbico para luego dirigirse a regiones particulares del lóbulo frontal y tallo cerebral involucrados en aspectos de planeación y memoria motora. La activación de los centros motores se correlaciona con la estimulación de neuronas eferentes inhibitorias estriatales y consecuentemente con la inhibición de neuronas talamocorticales, tegmentales y tectales. Los ganglios basales no generan el comando para la contracción muscular, pero especifican la combinación, dirección y secuencia que debe de ocurrir en un movimiento determinado. De acuerdo a esto, la ejecución de una respuesta motora requiere la 'coincidencia temporal de desinhibición de los ganglios basales con comandos provenientes de otras fuentes'; asimismo existen evidencias de que las funciones de los ganglios basales involucren aspectos sensoriomotores para la programación del movimiento, aspectos de planeación, selección de programas motores, memoria motora y evocación (Graybiel, 1990).

2.1.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

El neoestriado es el mayor componente de los ganglios basales y es una área localizada subcorticalmente en cada hemisferio cerebral en la región telencefálica en el cerebro anterior y está formado por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo acumbens (Gerfen, 1982). En el humano se describe también el núcleo lenticular, que al mismo tiempo incluye al putamen y al globo pálido el cual unido al núcleo caudado forman el cuerpo estriado (Crosby, 1962).

El neoestriado se extiende, desde el piso del cuerno anterior de los ventrículos laterales en cada hemisferio, caudalmente por encima del tálamo hasta terminar en una cola cerca del límite con el cuerno inferior o temporal de los ventrículos laterales.

El estriado en la rata no está claramente diferenciado (Graybiel y Ragsdale, 1979) por lo que se le designa con el nombre de caudo-putamen, el cual puede ser dividido en dos partes: una parte dorsal, el neoestriado o estriado dorsal (que es el complejo núcleo caudado-putamen en el hombre), y una parte ventral, que comprende la parte ventromedial del neoestriado, el núcleo acumbens y el tubérculo olfatorio (Heimer, Switzer y Van Hoesen, 1982).

2.1.2 ANATOMIA MICROSCOPICA

El neoestriado tiene dos compartimientos con diferentes características. En preparaciones marcadas para determinar la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) se encontraron pequeñas zonas pobres en actividad AChE embebidas en zonas ricas en actividad AChE. Las primeras se llaman estriosomas, para diferenciarlas del resto que es la matriz extraestriosomal. Los estriosomas conforman un 10-20% del volumen del estriado. Los estriosomas también presentan inmunorreactividad a encefalinas, sustancia P y somatostatina. Posteriormente se encontró que los estriosomas corresponden a los parches que tienen receptores a opiáceos descritos en el estriado de la rata; por tanto en el caudo-putamen de la rata, la organización parche/matriz puede ser reconocida con base en la distribución inmunohistoquímica de varios marcadores entre los que se incluyen encefalinas, sustancia P, dopamina y proteínas unidoras de calcio (Voorn, Gerfen y Groenewegen, 1989).

Histológicamente las neuronas espinosas medianas constituyen más del 90% de neuronas estriatales y conforman la mayoría de las salidas del estriado. Otros tipos celulares importantes son: células gigantes de 20-30 μm de diámetro, neurona espinosa tipo I (mediana I), neurona espinosa tipo II (mediana II), neurona no espinosa tipo I y II (grande I), neurona no espinosa tipo III (mediana III) y célula neurogliforme (pequeña) (DiFiglia et al., 1976).

2.1.3 NEUROTRANSMISORES

Los ganglios basales contienen compartimientos con neurotransmisores específicos que unen diferentes entradas bajo diferente control neuroquímico hacia varias combinaciones dentro de los principales circuitos.

Las fibras nigroestriatales liberan dopamina mientras que las interneuronas liberan acetilcolina. Los neuropéptidos forman la otra gran clase de sustancia neuroactivas en los ganglios basales. Se piensa que actúan como cotransmisores en las vías rápidas GABAérgicas en el estriado y el

globo pálido. En la siguiente tabla se presenta la distribución compartamental de neurotransmisores y neuromoduladores estriatales más importantes.

Tabla 1. Distribución de neurotransmisores y neuromoduladores estriatales

Neurotransmisores/neuromoduladores	Estriosomas	Matriz
Marcadores dopaminérgicos		
Sitios de unión D1	>	
Sitios de unión D2		>
Sitios de captura de DA		>
Enzima sintética (TH)		>
Fosfoproteína (DARP-32)	+	+
Marcadores colinérgicos		
Sitios de unión M1	>	
Sitios de unión M2	±	±
Sitios de unión nicotínicos	?	?
Sitios de captura de colina		>
Enzima sintética (ChAT)		>
Enzima degradante (AChE)		>
Pericario ChAT positivo	+	+
Marcadores serotoninérgicos		
Inmunoreactividad parecida a 5-HT		>
GABAérgicos (relacionados +)		
Sitios de unión GABA A	+	+
Sitios de unión GABA B	+	+
Neurófilos GAD positivo	>	
Interneuronas GABA positivas y neuronas de proyección	+	+
Sitios de unión a benzodiazepinas	>	
Soma y neurófilos celulares péptido-inmunoreactivos		
Substancia P y RNAm de preprotaquinina	>	
Substancia K (neurokinina A)	?	?
Neurokinina B (NKB)	?	?
Dinorfina (DYN)	>	
Encefalina (ENK)		>
Neurotensina (NT)	>	
Somatostatina (SOM)		>
Lys-Asn-neurotensina (LANT-6)	+	+
Galanina	?	?
Patrones de coexistencia de RNAm péptido/péptido		
SP-DYN (GABA)	+	+
SP-DYN-ENK (GABA)	+	+

NKB RNAm-ENK RNAm	?	?
NKB RNAm-SP RNAm	?	?
ENK-NT-(GABA)	?	?
SOM-NPY	+	+
Enzimas de procesamiento/degradación de péptidos		
Carboxipeptidasa H	>	
Endopeptidasa	>	
Otros		
Calbindina 28k	+	>
Parvalbumina	+	+
Calcineurina		>
Citocromo Oxidasa		>
NADPH diaforasa (NADPHd)	>	>
Butirilcolinesterasa	>(dorsalmente)	>
Proteína membranal límbica asociada	?	?

Símbolos: >, se detecta en mayor cantidad en el compartimento indicado; +, presente en el compartimento indicado; ≈, mas o menos en la misma cantidad que el otro compartimento; ?, compartimentalización incierta.

Abreviaciones: AChE, acetilcolinesterasa; ChAT, colina acetiltransferasa; GABA, ácido γ -amino butírico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NPY, neuropéptido Y; TH, tirosina hidroxilasa. (Referencia: M. Graybiel: Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia, TINS, 13 (7), p: 248, 1990).

2.1.4 PRINCIPALES AFERENCIAS Y EFERENCIAS

Las aferencias dominantes vienen de la corteza cerebral, y son glutamatérgicas (posiblemente aspartatérgicas). Dentro de los ganglios basales el neurotransmisor predominante es el aminoácido inhibidor ácido γ -aminobutírico (GABA). La mayoría de las neuronas en el estriado son GABAérgicas, las cuales proyectan a las neuronas al globo pálido y la SNr, las cuales al mismo tiempo proyectan fuera de los ganglios basales hacia el tálamo y el tallo cerebral (Bolam, Smith, Ingham, Krosigk y Smith, 1993). Este ordenamiento significa que la actividad excitadora proveniente de la corteza desinhibe al tálamo y al tallo cerebral. El resultado final del circuito corteza-ganglios basales-tálamo-corteza sería la excitación de la corteza. Asimismo el blanco principal aparte del tallo cerebral es el lóbulo frontal, incluyendo las áreas motoras suplementarias, la zona que en la neocorteza humana presenta una actividad diferencial cuando una persona está pensando o planeando un movimiento sin ejecutarlo. Este circuito es controlado asimismo por una asa palidal lateral la cual se dirige del globo pálido hacia los núcleos subtalámicos y regresa nuevamente al pálido. Ahora se piensa que los núcleos subtalámicos

(NST) excitan al pálido con una entrada glutamatérgica, y por lo tanto incrementan el efecto inhibitorio del pálido al tálamo. Lesiones de los NST rompen esta asa, liberan al tálamo de la inhibición y dan origen al balismo (Graybiel, 1990).

El estriado recibe proyecciones masivas de la corteza cerebral, tálamo y la SNc, así como proyecciones menos prominentes del pálido, núcleo subtalámico, núcleos del rañé dorsal y núcleo tegmental pedunculopontino. Asimismo el estriado puede ser dividido en una región estriatal dorsal, incluyendo la parte dorsolateral del caudo-putamen, y una región ventral estriatal, incluyendo el núcleo acumbens, parte ventral del caudo-putamen y tubérculo olfatorio, con base en su asociación diferencial con aferentes neocorticales y mesocortical/alocortical respectivamente. El estriado dorsal recibe entradas provenientes de las áreas sensoriomotoras, visual, y auditivas, en tanto que el estriado ventral está inervado por estructuras relacionadas con el sistema límbico tales como corteza entorrinal y piriforme, amígdala e hipocampo (McGeorge y Faull, 1989).

La cabeza del núcleo caudado y la mayor parte de la porción del putamen situado rostralmente a la comisura anterior recibe proyecciones de las cortezas de asociación y representan el territorio asociativo del estriado. El putamen postcomisural y el borde dorsolateral del caudado están inervados principalmente por la corteza primaria motora y la corteza somatosensorial y éstas están referidas como el territorio estriatal sensoriomotor (Parent, 1990). En monos la corteza sensoriomotora proyecta en su mayor parte al putamen en donde la representación somatotópica de las piernas, brazo y cara ocurre en forma ordenada. Las cortezas de asociación prefrontal, temporal, parietal y el cíngulo proyectan principalmente al núcleo caudado. Estudios de transporte retrógrado en la rata indican que una área límbica del lóbulo frontal proyecta específicamente a los parches (Donoghue y Herkenham, 1986); esto apoya las observaciones que afirman que la región dorsolateral de la corteza prefrontal inerva específicamente a la matriz, mientras que evidencias más recientes indican que hay proyecciones de las capas superficiales y profundas de todas las áreas corticales hacia los parches y la matriz del estriado. La corteza prelímbica recibe proyecciones de áreas límbicas incluyendo la amígdala y proyecta en su mayor parte a los parches, mientras que las áreas neocorticales proyectan a la matriz. Por tanto cada área cortical proyecta a ambos compartimientos; las capas corticales V y VI proyectan principalmente a los parches, mientras que las capas II, III y IV proyectan a la

matriz (Gerfen, 1989). Se cree que las neuronas estriales proyectan a las neuronas dopaminérgicas de la SNc, incluyendo a aquellas que pertenecen a las islas celulares en la SNr, mientras que neuronas de la matriz proveen entradas a las neuronas GABAérgicas de la SNr (Jimenez-Castellanos y Graybiel, 1989). En la rata, las neuronas de los parches proyectan preferencialmente a la SNc, mientras que la matriz se dirige a la SNr. Las corticales aferentes que contactan con neuronas estriatonigrales en los parches, podrían estar involucradas en la modulación por retroalimentación del neostriado, mientras que la información cortical relevada vía matriz a la SNr podría tener una función en la alteración de la señal motora a través de relevos talámicos y coliculares (Graybiel, 1990). Nuevas evidencias indican de que el sistema límbico divide parcialmente sus proyecciones al estriado en: un sistema hipocampal dirigido hacia la matriz, y un sistema amigdalino dirigido hacia los estriosomas. Esto significaría que la división estrioma/matriz no es simplemente límbico/no límbico, sino una subdivisión mas sensible a diferencias en el procesamiento de la información. Una organización similar se encuentra en el núcleo acumbens. Como el hipocampo se haya implicado en la memoria espacial y de eventos mientras que la amígdala está ligada al aprendizaje y memoria afectiva y modal, el sistema de entrada cortical a los estriosomas y matriz puede estar condicionada a diferentes mecanismos de memoria llevadas a cabo en el cerebro anterior. Numerosos estudios indican un papel especial en la plasticidad del sistema motor (memoria de procedimiento, hábitos, conductas condicionadas). Tal función puede estar reflejada en los niveles altos de receptores NMDA en el estriado involucrados en la potenciación de largo plazo (Monaghan, 1985).

La matriz proyecta principalmente al pálido y la SNr. Estas proyecciones forman el sistema GABAérgico principal de los ganglios basales que se dirigen a la corteza y tallo cerebral.

Se sugiere que los estriosomas con su neuroquímica y sus uniones especiales con el sistema límbico, modulan parte de la entrada dopaminérgica al estriado, posiblemente en relación a la parte motivacional, mientras que la matriz puede estar fuertemente unida a parámetros sensoriales y motores específicos. Asimismo la existencia de interacciones selectivas cruzadas

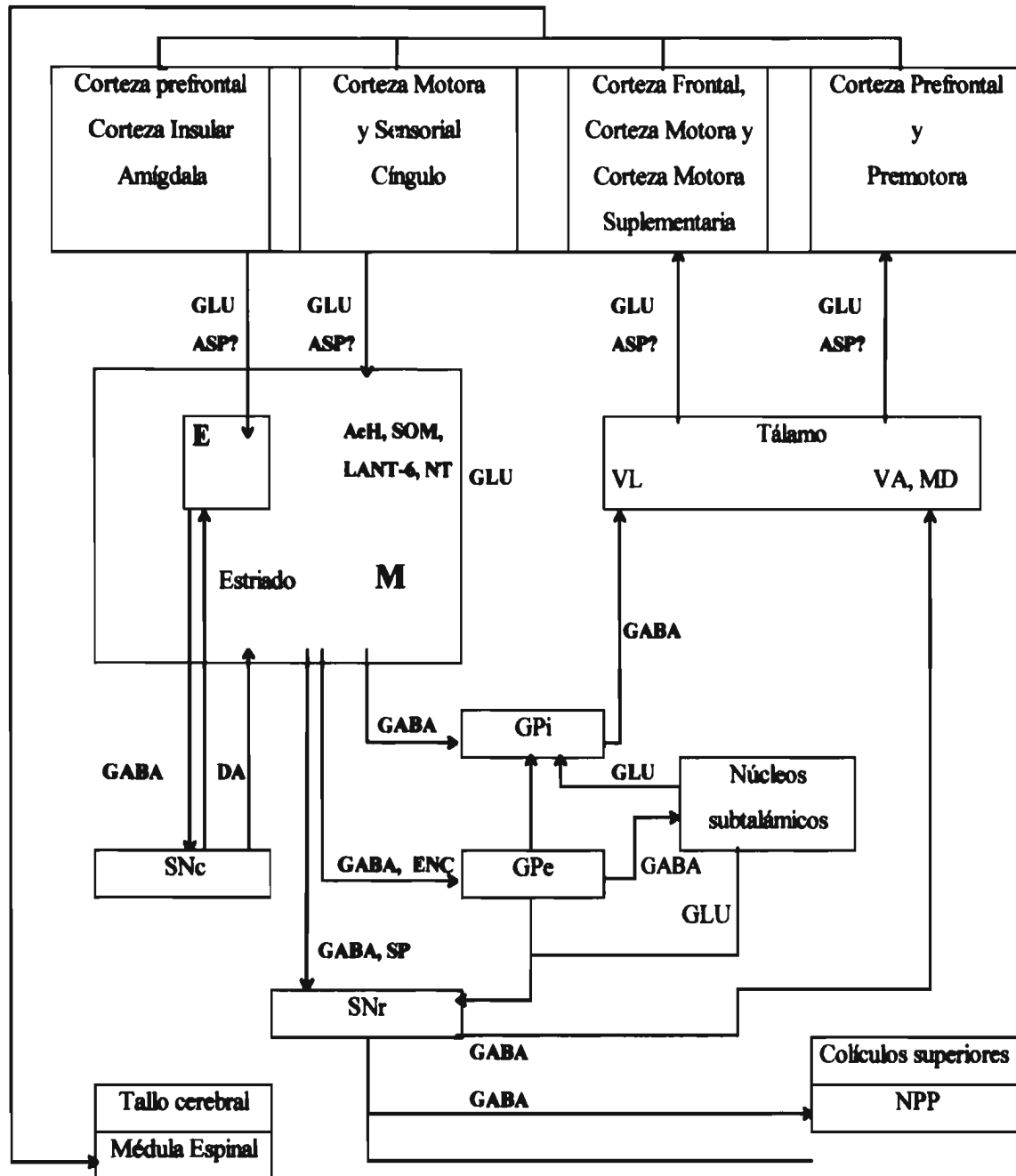


FIGURA 2.1: Esquema que presenta las principales aferencias y eferencias con sus respectivos neurotransmisores en las estructuras que forman los ganglios basales. Se presentan las entradas y salidas hacia los estriosomas (E) y matriz (M) estriadales. Las abreviaturas son: SNc (substancia negra pars compacta), SNr (substancia negra pars reticulada), GPi (globo pálido interno), GPe (globo pálido externo), VL(núcleo talámico ventral lateral), VA (núcleo talámico ventral anterior), MD (núcleo talámico medio dorsal), NPP (núcleos pedunculopontinos); En el caso de los neurotransmisores implicados, estos son los siguientes: GLU (glutamato), ASP (aspartato), GABA (ácido γ -amino butírico), DA (dopamina), ACh (acetilcolina), SP (substancia P), ENC (encefalinas), NT (neurotensina), LANT-6 (Lis-Asn-neurotensina), SOM (somatostatina).

entre la matriz y los estriomas involucran neuronas que contienen acetilcolina, somatostatina y GABA. Por tanto la información proyectada a los dos compartimientos puede ser integrada en un modo de transmisión específica (Gerfen, 1989).

2.2 SUBSTANCIA NEGRA

2.2.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

La substancia negra es una estructura localizada inmediatamente dorsal a los pedúnculos cerebrales en el mesencéfalo. En general se pueden reconocer tres subdivisiones en la SN en la mayoría de los mamíferos incluyendo a roedores, carnívoros y primates: la pars compacta localizada dorsalmente, la pars reticulada, una zona celular pobre cuyas neuronas están embebidas en una densa red de fibras pertenecientes a la vía estriatonigral y la pars lateral (SNI) que incluye fibras y neuronas tanto dorsal como ventralmente en la región más fibrosa de la SN. En las ratas, la SNc forma una capa horizontal delgada que se distingue claramente de la pars reticulada, misma que se organiza más difusamente (Poirier, 1983).

2.2.2 ANATOMIA MICROSCOPICA

En un estudio comparativo de la SN en ratas, gatos y mono rhesus, Poirier y colaboradores identificaron cuatro tipos de neuronas nigrales con distintas características histológicas: (1) Neuronas compactas, las cuales son las más abundantes y se caracterizan por un cuerpo celular largo que se tiñe uniforme e intensamente con la técnica de Nissl; (2) Neuronas tipo reticulares que pueden teñirse discretamente con la misma técnica; estas tienen un cuerpo celular en forma triangular y redonda; (3) Neuronas fusiformes intermedias, las cuales se tiñen en menor intensidad pero con una distribución más difusa y (4) Neuronas tipo globular, las cuales se caracterizan por tener una relación núcleo/citoplasma alta y son mucho más pequeñas que los otros tres tipos celulares anteriores (Poirier, 1983). La SNI contiene en su mayor parte células de tamaño mediano, que pueden ser redondas, fusiformes o estrelladas. Estudios con tinción de Golgi, indican que las neuronas tienen dendritas largas con pocos brazos o derivaciones. El campo dendrítico de las neuronas compactas está orientado primariamente en una dirección dorsoventral mientras que aquellas de la pars reticulada están orientados en orientación rostrocaudal pero quedan dentro de los límites de la pars reticulada. Estas dendritas pueden dar colaterales a través del tegmento mesencefálico y las dendritas de las neuronas de la pars lateral se extienden hacia adentro de la pars reticulada o bien pueden quedarse en la pars lateral (Francois, Yelnik y Percheron, 1987).

La SNc forma una capa con un grosor de 4 a 10 neuronas, cubriendo a la pars reticulada. Las capas neuronales de la SNc forman "láminas", consistiendo las más ventrales en neuronas dopaminérgicas piramidales invertidas de las cuales la disposición varicosa de sus dendritas horizontales forman un disco y en la cual las dendritas dispuestas dorsoventralmente atraviesan la SNr. La capa más dorsal se extiende hacia el lemnisco medial, área retrorubral y área tegmental ventral. Fallon y Moore sugirieron una parcelación de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio de la rata en dos hileras de neuronas: la hilera dorsal, incluyendo el área tegmental ventral (VTA) y las neuronas de la pars compacta situadas dorsalmente (Loughlin y Fallon, 1984), y la hilera ventral de la porción lateral de la VTA así como la hilera ventral de la pars compacta. La morfología dendrítica de las dos hileras de células nigrales son distintas: las de la hilera dorsal extienden dendritas mediolateralmente en el plano del núcleo, mientras los de la hilera ventral se extienden hacia la pars reticulada. Ambas divisiones proyectan en forma diferente hacia los parches y matriz estriatales. Cadenas de neuronas dopaminérgicas de la porción compacta se alinean dorsoventralmente y en varios sitios invaden la pars reticulada, aunque una gran parte de esta estructura tiene ausencia de dopamina. La mayoría de las neuronas en esta estructura presentan una intensa inmunorreactividad a GABA y la actividad del ácido glutámico descarboxilasa (GAD) (Ficalora y Mize 1989).

2.2.3 NEUROTRANSMISORES

Las neuronas de la pars compacta contienen alta concentración de dopamina, mientras que aquellas de la pars reticulada presentan inmunoreactividad para el GABA y la GAD.

Muchas de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta contienen el péptido excitador colecistocinina. La SNr tiene además una inervación estriatonigral que contiene dinorfina (Vincent et al., 1982), GABA (Ribak, Vaughn y Roberts, 1980), encefalinas (Inagaki y Parent 1984) y substancia P (Kanazawa y Yoshida, 1980; Inagaki y Parent 1984). Las dendritas de las neuronas dopaminérgicas de la SNc dirigidas ventralmente a la pars reticulada, son contactadas directamente por terminales de las fibras estriatonigrales.

2.2.4 PRINCIPALES AFERENCIAS Y EFERENCIAS

La principal aferencia a la SN es la proyección estriatonigral (Parent y Hazrati, 1993). Las neuronas estriosomales se piensa que proyectan a las neuronas dopaminérgicas en la hilera ventral de la SNc, incluyendo también a las células que pertenecen a las islas celulares en la

SNr. Las neuronas de la matriz dan entradas a las células GABAérgicas de la SNr (Gerfen, 1985). Las fibras estriatonigrales que se arborizan en la SNr forman plexos densos mientras que las que alcanza a la SNc son menos numerosas. Las primeras se entrelazan con las dendritas de las de neuronas no dopaminérgicas (probablemente GABAérgicas), en tanto que las segundas parecen contactar con las dendritas primarias y parte del cuerpo de neuronas dopaminérgicas (Parent y Hazrati, 1994).

La SN en primates recibe una entrada masiva proveniente del territorio estriatal asociativo y en menor cantidad del territorio sensoriomotor. La primera termina en los dos tercios rostromediales y el segundo en el tercio caudolateral (Smith y Parent, 1986). El patrón de distribución de las dos entradas son complementarias. Las neuronas de proyección en el territorio límbico terminan en forma medial aunque las fibras se extienden lateralmente y caudalmente en la SN. En la rata las neuronas de proyección estriatal provenientes de los parches proyectan a la SNc, mientras que aquellos de la matriz proyectan a la SNr (Gerfen, 1985). Estudios con peroxidasa de rábano indican que algunas de las aferentes nigrales que provienen del acumbens hacen sinápsis en neuronas nigrales que proyectan al estriado dorsal. En gatos, la inyección de HRP en la SN produce una marcación retrógrada en un gran número de neuronas de tamaño medio localizadas en el estriado, en forma de campos complejos geométricos de un marcaje muy denso interrumpido por zonas de marcaje poco denso, mismas que corresponden a los estriosomas siendo esto una característica que se conserva en ratas, monos y humanos (Graybiel y Ragsdale, 1987).

Existe aferencias no estriatales provenientes de la corteza prefrontal y motora, globo pálido, región basal del cerebro anterior y amígdala. Las fibras palidonigrales dorsales (parecen ser GABAérgicas), terminan en la pars reticulada y pars compacta. El núcleo entopeduncular proyecta también a la pars reticulada (Fallon y Loughlin, 1985; Oades y Halliday, 1987).

Las proyecciones diencefálicas a la SN surgen de la habénula lateral, núcleos subtalámicos, hipotálamo anterior y las áreas preópticas lateral y medial. Las proyecciones el tallo cerebral provienen de los núcleos del rafe dorsal (serotoninérgico), locus coeruleus (noradrenérgico) y el núcleo pedunculopontino (colinérgico)(Rye et al., 1987).

En contraste a la SNr en la que las prolongaciones de células gabaérgicos se dirigen a los núcleos talámicos ventrolateral e intralaminar, a las capas profundas e intermedias de los colículos superiores y difusamente a la región tegmental pontomesencefálica y tectal, la SNc

de los primates está compuesta por neuronas dopaminérgicas que proyectan ya sea a la área asociativa (cabeza del caudado) o área sensoriomotora (dos tercios caudales del caudado) del territorio estriatal (Ficalora y Mize, 1989).

El sistema dopaminérgico nigroestriatal se puede dividir en: a) Un componente dopaminérgico de neuronas de la pars compacta (grupo A9 de la clasificación de Dahlstrom y Duxe) que se distribuyen en gran parte del estriado y b) un sistema mesolímbico que surge del grupo A10 dopaminérgico que proyectan al tubérculo olfatorio, al núcleo acumbens así como a una pequeña porción al núcleo central de la amígdala y la estria terminalis, el área entorrinal y corteza anteromedial (Beckstead et al., 1979).

2.3 AMIGDALA

2.3.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

La amígdala es una de las principales estructuras del sistema límbico. Está formada por un conjunto de núcleos que pueden distinguirse con base en su morfología y su conectividad. Con respecto a su morfología, se encuentran los núcleos con una apariencia parecida a la corteza cerebral y estos incluyen a los núcleos cortical, basal accesorio, basolateral y lateral, siendo estos dos últimos los componentes del complejo basolateral. Los núcleos que no se parecen a la corteza cerebral incluyen el núcleo medial y el central. Tradicionalmente la amígdala ha sido dividida en dos grandes divisiones nucleares que son el grupo corticomedial (localizado superficialmente) y el grupo basolateral (situado más profundamente). El grupo corticomedial está conformado por el núcleo cortical (situado medialmente a la corteza piriforme), núcleo medial (medialmente adyacente al núcleo cortical), núcleo central (localizado entre el núcleo medial y el caudo-putamen) y el núcleo del tracto olfatorio lateral (situado anteromedialmente al núcleo cortical). El área amigdalóide anterior (región difusa cerca del polo rostral de la amígdala que se mezcla con el núcleo central) y el área amigdalohipocámpal (localizada caudalmente al núcleo medial) también son incluidas en el grupo corticomedial. El grupo basolateral está conformado por el núcleo accesorio basal, núcleo basal magno celular y parvo celular así como los núcleos laterales situados dorsolateralmente.

En un estudio comparativo en rata, gato y mono, Sarter y Markowitsch (1985) establecen que la parte proporcional del núcleo lateral y basolateral es claramente mayor en monos que en la rata, mientras que el núcleo medial es mayor en la rata que en el mono. El grupo amigdalóide centromedial presenta una clara regresión desde los insectívoros hasta los simios, mientras que el

grupo amigdalóide cortico-basolateral llega a ser relativamente grande en la escala ascendente hacia los primates. Las principales conexiones del núcleo amigdalóide cortical son olfatorias. El núcleo cortical en el mono es claramente más pequeño que en la rata. Esto puede deberse a una reducción del sistema olfatorio en especies más encefalizadas. Es importante establecer que el tamaño relativo de la amígdala basolateral es más grande en las especies más encefalizadas (de un 68% en insectívoros hasta 81% en humanos), mientras que el tamaño del grupo centromedial disminuye (de 31% en insectívoros hasta 18% en humanos) (Sarter y Markowitsch, 1985).

2.3.2 ANATOMIA MICROSCOPICA AMIGDALA BASOLATERAL

La amígdala basolateral exhibe dos clases principales de células: neuronas espinosas parecidas a las piramidales y neuronas esteladas con pocas espinas, mismas que se presentan en la rata (McDonal, 1982a). Las primeras se denominan neuronas tipo P o clase I y las segundas tipo S. Estas neuronas tienen gran similitud a la células piramidales y no piramidales (esteladas) de la corteza cerebral. Las neuronas P predominan en los núcleos basal, basal accesorio y lateral así como en el área amigdalóide hipocampal. Estas neuronas tienen un soma piramidal y se caracterizan por la presencia de espinas dendríticas muy densas en las dendritas secundarias y tienen también brazos dendríticos distales. Sus axones pueden salir de la amígdala y proyectarse hacia la estria terminalis o cápsula externa, sugiriendo que estas células son de proyección. Usando trazadores retrógrados en blancos corticales se marcan numerosas células con soma piramidal en la amígdala basolateral. Las células piramidales amigdalóides, son intensamente inmunorreactivas para glutamato y aspartato (McDonald, 1992).

Existen también neuronas no piramidales que se caracterizan por tener dendritas con pocas espinas situadas entre las neuronas piramidales pero en una muy escasa cantidad.

NUCLEO CORTICAL

Este núcleo es contiguo al núcleo piriforme a lo largo de la superficie inferior del cerebro. La mayoría de las células son piramidales espinosas y semipiramidales. El núcleo cortical consiste en una capa superficial molecular (capa I) que contiene pocas neuronas y una región profunda rica en neuronas (capas II-IV). De estas, la capa II es la más densa. Las principales neuronas del núcleo cortical son las piramidales espinosas. Algunas exhiben configuración fusiforme o poligonal. Los axones de varias formas de neuronas espinales surgen del cuerpo celular o de las

porciones proximales de una de las dendritas basales. Estos axones se dirigen hacia la estria terminalis y dan colaterales a las porciones profundas de los núcleos (McDonald, 1982a).

NUCLEO DEL TRACTO OLFATORIO LATERAL

Este núcleo se localiza rostromedialmente al núcleo cortical anterior. Tiene tres capas. La capa I es una capa plexiforme superficial que contiene muy pocas neuronas. La capa II está más circunscrita y es más densa en células piramidales de tamaño medio. La capa III es una agregación de grandes neuronas. En la porción más profunda y caudal está un paquete de fibras llamado el haz comisural de la estria terminalis, el cual nace de éste núcleo y se une a la estria terminalis. Existen dos tipos de células que presentan características muy cercanas a las células de la porción basolateral y cortical (McDonald, 1982b).

NUCLEO CENTRAL

Este núcleo ha cobrado gran importancia ya que contiene una gran variedad de neuropéptidos y es el único en tener una conexión extensa con núcleos monoaminérgicos y viscerales del tallo cerebral. En todos los mamíferos es posible reconocer una subdivisión lateral localizada medialmente al núcleo amigdalóide medial, y una porción lateral localizada medialmente al caudo-putamen caudal-ventral. En la rata la porción lateral puede ser dividida en 1) subdivisión lateral localizada lateralmente a la subdivisión medial y 2) subdivisión capsular lateral que encapsula la mitad lateral de la división lateral; otras dos subdivisiones del núcleo central han sido descritas, localizadas entre la porción lateral y medial del núcleo. Las principales neuronas en la subdivisión medial tienen forma fusiforme u ovoide. Neuronas espinosas de tamaño mediano han sido observadas en el núcleo central de la rata. Los cuerpos celulares de estas células son ovoides y tienen un promedio de 16 x 12 μm . Presentan de 3 a 5 dendritas primarias cada una arborizándose en 3 a 6 brazos. Las dendritas secundarias son más distales y tienen una gran densidad de espinas dendríticas. Los axones dan varias colaterales que se arborizan y hacen contacto con células de tamaño medio y en sus propias dendritas (Davis, 1994).

NUCLEO MEDIAL

Se localiza a lo largo de la superficie medial de la amígdala, medialmente al núcleo central. En la mayoría de los estudios se ve un tipo celular similar al tipo encontrado en la subdivisión medial adyacente del núcleo central. Estas células son ovaladas con dendritas que se extienden hacia la superficie pial en una manera oblicua. Se observa que los axones corren medialmente hacia el núcleo basal o dorsomedialmente hacia la estria terminalis. (McDonald, 1982b).

AREA AMIGDALOIDE ANTERIOR

Esta es una región difusa que rodea al núcleo lateral del tracto olfatorio con células ovoides de tamaño mediano con 2 o 3 dendritas primarias. La morfología es similar a la subdivisión medial del núcleo central y núcleo medial amigdaloides. Asimismo se puede encontrar un pequeño número de neuronas de gran tamaño que entre la banda diagonal de Broca y el globo pálido. Estas neuronas tienen un número pequeño de dendritas primarias mismas que tienen pocas espinas y se ramifican a largas distancias.

LECHO NUCLEAR DE LA ESTRIA TERMINALIS

Se considera como una extensión rostral de la amígdala. Presenta una histología similar a la amígdala centromedial. Las neuronas espinosas de tamaño medio de la parte anterodorsal tienen gran semejanza con neuronas espinosas de tamaño mediano del estriado.

2.3.3 NEUROTRANSMISORES

La parte basolateral de la amígdala, es una de las regiones del cerebro que contiene altos niveles de receptores a N-metil-D-aspartato (NMDA) así como varias terminales glutamato inmunorreactivas. Estas proyecciones aferentes glutamatérgicas provienen de la corteza y el tálamo. El complejo amigdaloides recibe aferentes colinérgicas, las cuales no están homogéneamente distribuidas en los diferentes núcleos. El núcleo basolateral contiene gran actividad acetilcolinesterasa y colina acetiltransferasa mientras que el grupo amigdaloides corticomedial es bajo en estos marcadores enzimáticos (Ben-Ari et al., 1977).

Las neuronas no piramidales contienen GABA, colina acetiltransferasa, proteína fijadora de calcio, y una variedad de péptidos incluyendo somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (PIV), colecistocinina (CCK) y neuropéptido Y. La mayoría de estas neuronas establecen circuitos locales. Es importante señalar que un pequeño porcentaje de células no piramidales que contienen somatostatina y neuropéptido Y pueden tener axones que proyectan a la corteza cerebral y al estriado. Además, la población neuronal del núcleo basolateral que proyecta al núcleo talámico mediodorsal consiste en neuronas no piramidales grandes y algunas de medio tamaño. Estas últimas pueden ser una subclase de las células no piramidales. También con base en su patrón dendrítico, es posible reconocer formas multipolares, bipolares o células con prolongaciones cortas y homogéneas en las células no piramidales. Muchas subpoblaciones se pueden detectar en forma de candelero, neuroglia, cónicas y extendidas. Las células en forma de

candelero tienen muchas arborizaciones, mismas que establecen contactos con células piramidales (Le Gal La Salle et al. 1978).

Con la excepción de la serotonina, la cual parece estar escasamente distribuida en la amígdala, las monoaminas (y sus enzimas) están altamente concentradas en la amígdala central (dopamina), basolateral (noradrenalina) y lateral (dopamina). La entrada noradrenérgica se origina principalmente en el locus coeruleus y el grupo tegmental lateral. La inervación dopaminérgica se origina en el área tegmental ventral y la SNc. Finalmente las fibras del núcleo del rañé pontino mesencefálico forman la entrada serotoninérgica a la amígdala (Fallon, 1981). Al estudiar la distribución del ácido γ -aminobutírico y su enzima catalizadora, glutamato descarboxilasa, Ben-Ari y cols. encontraron que el núcleo amigdalóide central y medial presentan una actividad elevada de ambos componentes en comparación a los otros núcleos. Existen también componentes amigdalóptales GABAérgicos proyectando en la estría terminalis alcanzando al núcleo amigdalóide central (Le Gal La Salle et al. 1978).

Dentro de la amígdala la más alta concentración de receptores opiáceos, opioides endógenos, algunos péptidos y esteroides fueron encontrados en los núcleos central y medial.

Neuronas inmunorreactivas a sustancia P fueron detectadas especialmente en el núcleo amigdalóide central y medial. Se establece una vía sustancia P-érgica que sale de la amígdala a través de la estría terminalis que se dirige al hipotálamo lateral (Ljungdahl et al., 1978). El núcleo central de la amígdala puede marcarse inmunoquímicamente para diferentes péptidos opioides. Este contiene fibras inmunorreactivas parecidas a encefalinas así como pericaria y terminales que se tifen por dinorfina y encefalina. También existe una inmunoreactividad al VIP que forma la vía que une la amígdala con regiones hipotalámicas a través de la estría terminalis (Loren et al., 1980). Asimismo el núcleo amigdalóide central, el núcleo medial, y la región entre ambos núcleos justamente enfrente de la llegada de la estría terminalis, se encuentran neuronas que contienen somatostatina que proyectan a regiones del tallo cerebral bajo e hipotálamo. La mayor densidad de células positivas a neurotensina fue encontrada en el núcleo amigdalóide central y medial. Estas fibras dejan la amígdala a través de la estría terminalis. Por otro lado, las células piramidales amigdalóides, son inmunorreactivas para glutamato y aspartato (Roberts et al., 1982; Davis, 1985).

2.3.4 PRINCIPALES AFERENCIAS Y EFERENCIAS

La amígdala recibe información sensorial altamente procesada a través de sus núcleos lateral y basolateral, los cuales al mismo tiempo proyectan al núcleo central (Krettek y Price, 1978). A partir de aquí, nacen varias proyecciones hacia áreas en el hipotálamo y tallo cerebral involucradas en signos específicos de temor y ansiedad (Davis, 1992).

En la rata, la amígdala está recíprocamente interconectada con las áreas corticales prefrontales. Las eferencias surgen principalmente del núcleo amigdaloides lateral y basolateral. En la parte más anterior estas conexiones están más colateralizadas, innervando tanto las áreas prefrontales medial y lateral (insular). Las neuronas de la amígdala basolateral posterior proyectan exclusivamente a la parte medial de la corteza prefrontal. Las proyecciones amigdaloides prefrontales terminan principalmente dentro del mismo núcleo amigdaloides que en turno inerva las áreas prefrontales (Ottersen, 1982).

El núcleo amigdaloides lateral de la rata inerva la corteza perirrinal y el área insular agranular posterior además de las áreas corticales prefrontales. Sin embargo, los núcleos lateral y basolateral parecen ser las áreas amigdaloides principales de las conexiones corticales. Las eferencias del núcleo amigdaloides cortical, las cuales terminan principalmente en el área infralímbica, área insular agranular ventral, área agranular posterior y área perirrinal, son representadas como la vía olfatoria principal. El núcleo lateral también proyecta al área entorrinal ventral, y el núcleo basolateral posterior por tanto, proyecta al subiculum ventral y parasubicular (Krettek y Price, 1982).

Por otro lado, todas las subdivisiones de la amígdala son alcanzadas por proyecciones de la ínsula y la ínsula agranular posterior. El área agranular ventral proyecta adicionalmente al núcleo amigdaloides basolateral, central y cortical anterior. Mientras la corteza prepiriforme conecta con la toda la amígdala, excepto el núcleo medial, las eferencias entorrinales terminan sólo en el núcleo amigdaloides lateral y basolateral (Aggleton et al., 1980).

El subiculum proyecta principalmente de regreso al núcleo amigdaloides lateral.

CONEXIONES CON EL TALAMO

A través de autorradiografía, Krettek y Price (1977) encontraron que las dos divisiones del núcleo amigdaloides basolateral de la rata proyectan al segmento medial del núcleo talámico mediodorsal. Esto se comprobó mas tarde usando transporte retrógrado de peroxidasa de

rábano. Usando un trazador fluorescente más sensible Sarter y Markowitsch (1985) encontraron neuronas amigdaloides marcadas después de la inyección de azul rápido o amarillo nuclear en el núcleo talámico mediodorsal. La parte centromedial de la amígdala es alcanzada por el geniculado medial y fibras talámicas ventromediales. El núcleo parafascicular inerva al núcleo central amigdaloides en gatos y ratas.

CONEXIONES CON EL HIPOTALAMO

El núcleo amigdaloides basolateral proyecta sólo ligeramente al hipotálamo lateral. El núcleo basal de la amígdala proyecta al área preóptica e hipotálamo lateral. Una proyección importante ha sido reportada que existe entre los núcleos amigdaloides central, medial, basomedial y cortical con los núcleos hipotalámicos premamilares así como el ventromedial y ventrolateral; Las proyecciones hipotalámicas a la amígdala terminan principalmente en el núcleo medial y central (Krettek y Price, 1978).

CONEXIONES CON EL HIPOCAMPO

Se han documentado conexiones a nivel subicular y parasubicular. Ottersen describió en 1982 una proyección de CA1 hacia los núcleos cortical, lateral y basolateral, aunque no se han confirmado estos hallazgos.

CONEXIONES CON OTRAS ESTRUCTURAS

Hay conexiones muy importantes con el neocórtex, cerebro anterior basal y tallo cerebral. El núcleo amigdaloides central tienen conexiones hacia el tallo cerebral. Estas conexiones se unen al núcleo basal de Meynert, sustancia inominada, núcleos del brazo horizontal de la banda diagonal de Broca, lecho del núcleo de la estria terminalis, área tegmental ventral, sustancia negra, rafe dorsal, locus coeruleus, puente dorsal, núcleo parabranchial, masa gris periacueductal, formación reticular, núcleo del tracto solitario y núcleo motor dorsal del nervio vago. Algunas de estas estructuras están conectadas con el núcleo amigdaloides medial (núcleo parabranchial) y el área tegmental ventral. La sustancia inominada parece estar conectada con todas las partes amigdaloides; el pálido ventral, putamen y estriado ventral están conectados con los núcleos amigdaloides basolateral y basomedial. Las conexiones del núcleo central se dirigen al núcleo accumbens (McDonald, 1982b).

El núcleo central tiene proyecciones al tallo cerebral bajo. A través de esto se ejerce control sobre respuestas conductuales y autonómicas usadas en la expresión de aprendizajes asociativos. Además los blancos efectores somatomotores y autonómicos del núcleo central

en el tallo cerebral, una colección de sistemas ascendentes reciben entradas del núcleo central, incluyendo el sistema monoaminérgico (norepinefrina, serotonina y dopamina), el área ponto-mesencéfalo-tegmental donde neuronas colinérgicas del tallo cerebral están localizadas y el sistema basal del cerebro anterior que inerva la corteza. A estos sistemas ascendentes se le atribuyen roles en el despertar, la vigilancia y la atención.

El núcleo central tiene una influencia muy importante sobre el estriado a través de la entrada a las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio en la porción lateral de la sustancia negra pars compacta (Gallagher y Holland, 1994) que proyectan primariamente al estriado dorsolateral. El núcleo central tiene sistemas blanco localizados en cerebro anterior basal, mismos que mandan aferencias hacia la corteza cerebral.

La amígdala recibe información sensorial altamente procesada a través de los núcleos lateral y basolateral. A su vez, estos núcleos proyectan al núcleo de la amígdala central, el cual proyecta a una gran variedad de blancos hipotalámicos y del tallo cerebral que median directamente signos específicos de temor y ansiedad (Sarter y Markowitsch, 1985).

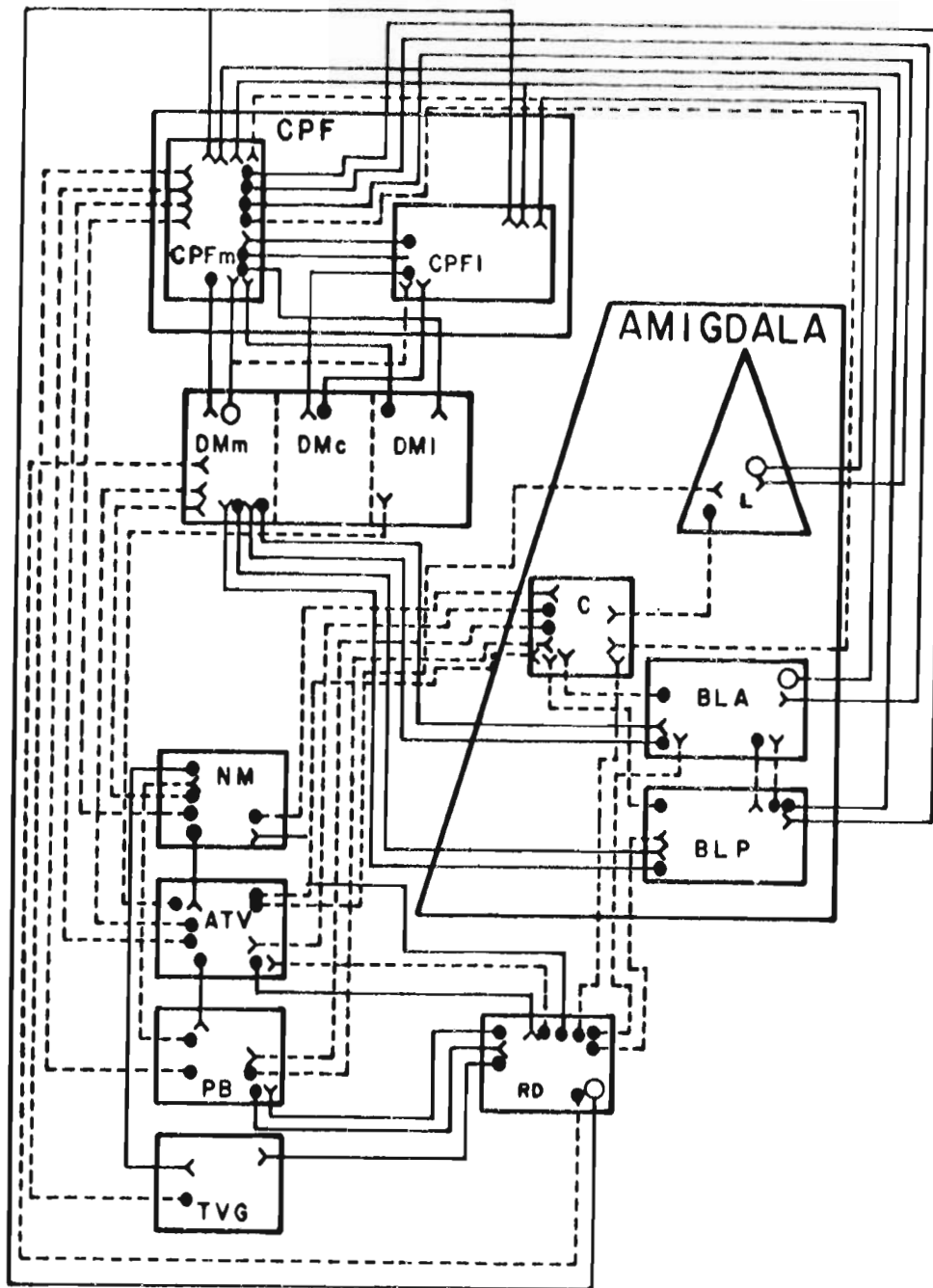


Figura 2.2. Esquema que resume las conexiones entre las estructuras del circuito límbico basolateral y algunos microcircuitos asociados revelado en estudios en ratas y gatos. Se incluyen, las estructuras del circuito basolateral y corteza prefrontal (CPF) que al mismo tiempo se divide en medial (CPFm) y lateral (CPF), núcleo talámico dorsomedial con los segmentos medial (DMm), central (DMc) y el lateral (DMI) y los núcleos relevantes de la amígdala que son el lateral (L), central (C), los núcleos basolateral anterior (BLA) y basolateral posterior (BLP). Se presentan también los núcleos mamilares (NM), área tegmental ventral (ATV), núcleo parabraquial (PB), el núcleo tegmental ventral de Gudden (TVG) y el núcleo del rafe dorsal (RD). La figura muestra las grandes conexiones entre corteza prefrontal, DM y los núcleos basolateral y lateral de la amígdala. Los núcleos NM, ATV, PB y TVG tienen conexiones pequeñas con la corteza prefrontal y el núcleo DM, los cuales, están escasamente conectados con los núcleos lateral y basolateral amigdalino a través del núcleo central. El núcleo del rafe presenta proyecciones difusas, incluyendo aferentes masivas a la corteza prefrontal (Tomado de Sarter y Makowitsch, 1985).

CAPITULO 3

PARTICIPACION DEL NEOESTRIADO, AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

3.1. NEOESTRIADO

La participación del neostriado en procesos de aprendizaje y memoria ha sido ampliamente documentada. Las lesiones electrolíticas (Kirkby y Kimble, 1968), estimulación eléctrica subconvulsivante (Wyers y Deadwyler, 1971), inyecciones de cloruro de potasio, escopolamina (Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980) o atropina (Prado-Alcalá, Fernández-Samblancat y Solodkin-Herrera, 1985), así como el uso de neurotóxicos como el ácido kaínico (Sandberg, Lehman y Fibiger, 1978; Dunnet e Iversen, 1981) han sido utilizados para estudiar la participación del neostriado en procesos de aprendizaje. Entre los primeros trabajos se encuentran desde aquellos realizados por Neill y Grossman, en 1970, que indican que el bloqueo colinérgico o lesión del caudo-putamen induce déficit significativo en una tarea de prevención activa, hasta experimentos posteriores donde se reportó el deterioro en el aprendizaje y la memoria tras la administración de atropina en el estriado (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977; Cruz-Morales, López-Miro y Prado-Alcalá, 1978 y Prado-Alcalá et al., 1985). La hipótesis de que la actividad colinérgica del estriado es importante tanto para la adquisición como para el mantenimiento de una tarea instrumental llega a ser relevante (Prado-Alcalá, 1985; Bermúdez-Rattoni, Mújica-Gonzalez y Prado-Alcalá, 1986), y esto se demuestra cuando el efecto amnésico se revierte con la administración de colina (Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990).

Una vez establecida la participación del sistema colinérgico en procesos de aprendizaje y memoria en la tarea de prevención pasiva (Polgar, Sanberg y Kirkby, 1981), fue importante establecer el tiempo crítico en cual el efecto del bloqueo colinérgico era evidente; el mayor efecto amnésico se observó cuando se administró escopolamina 2 minutos después del entrenamiento en la prueba de prevención pasiva en comparación al efecto parcial obtenido después de la administración de escopolamina a los 8 minutos. No se encontró efecto alguno a los 15 minutos (Díaz del Guante, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1991). Estos hallazgos establecen que el bloqueo colinérgico estriatal es dependiente del tiempo, es decir, el mayor efecto se observa cuando se administra el tratamiento a un tiempo cercano al entrenamiento

(Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981). Estudios basados en la captura de 2-deoxiglucosa en tejidos cerebrales demuestran que existe un incremento en la actividad estriatal a los 20 a 30 minutos después de que las ratas son entrenadas en la prueba de prevención pasiva, lo que permite decir que la actividad estriatal domina la adquisición temprana de éste paradigma (Doyle, Nolan y Regan, 1990).

Recientemente se ha establecido que la administración después del entrenamiento en forma intraestriatal de picrotoxina o bicuculina produce un marcado déficit en la consolidación de la memoria de largo plazo (Chávez, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte & Prado-Alcalá, 1995) cuando se mide la retención a las 24 h y 48 h. Este efecto es dosis-dependiente y el deterioro es relativamente de larga duración, estableciendo la importancia de la actividad GABAérgica estriatal en el desarrollo de funciones mnémicas. Posteriormente se establece que el sistema neural que involucra al neostriado medía la formación de la asociación estímulo-respuesta reforzada (McDonald y White, 1993).

3.2. AMIGDALA

Existe gran cantidad de datos experimentales orientados en determinar la función de la amígdala en diferentes conductas. En 1972, Kanda realizó una lista de funciones en las cuales la amígdala estaría involucrada y son: orientación y alerta general, mecanismos de sueño, vuelo, ataque predatorio y de defensa, respuestas cardiovasculares, respiratorias, pupilares, cambios en el sistema adrenocortical así como la adquisición y retención de varios tipos de conductas de evitación. Posteriormente fueron descritos efectos en la actividad sexual y en el consumo de alimentos cuando se estimula o se quita la amígdala. Estos cambios fueron relacionados con el núcleo corticomédial, y posiblemente a la parte adyacente del núcleo basal y el área amígdaloide lateral; las reacciones de vuelo y defensa se encontraron cuando se estimuló o quitó la amígdala anterior o parte dorsal del complejo amígdaloide a nivel de su parte media y posterior. La amígdala ventral y particularmente su porción lateral daba una influencia negativa al vuelo, defensa, respuesta adrenocortical y cardiovascular, alimentación y conducta de monta, así como la liberación de la hormona luteinizante.

En 1973, Richardson hizo una revisión sobre la estructura amígdaloide incluyendo en su análisis funcional una lista de estudios en las cuales se establecieron relaciones entre regiones lesionadas y la adquisición o retención de diferentes tareas de aprendizaje. Cuando una nueva conducta

depende de la alteración de una respuesta anterior basada en el reforzamiento de contingencias asociadas con esa respuesta, los animales con lesión amigdaloides tienen dificultad para adquirir esa nueva conducta. Por lo que la función básica de la amígdala recae en la integración de esos cambios en contingencias de reforzamiento para nuevos patrones de conducta. En 1958, King y cols. describen la participación de la amígdala en conductas de evitación. Estos resultados y el hecho de que la estimulación eléctrica subconvulsivante en la amígdala después del entrenamiento deteriora la consolidación de la memoria (Gold, Macri y McGaugh, 1973; Handwerker, Gold y McGaugh, 1974; Gold, Hankins, Edwards, Chester y McGaugh, 1975) apoyan la idea de la participación de esta estructura en procesos de aprendizaje. Asimismo, en humanos con ablación de la corteza temporal (formación hipocámpal y amígdala) se reporta amnesia anterógrada al evento quirúrgico (Squire, 1987); lesiones en la estría terminalis demuestran un efecto amnésico importante en la prueba de prevención pasiva (Liang y McGaugh, 1983), y la retención de varios tipos de memoria es deteriorada por la estimulación eléctrica subconvulsivante en la amígdala después del entrenamiento en prevención pasiva (Gold et al., 1973) y prevención activa (Handwerker et al., 1974). Gold y cols. en 1975 establecen una relación entre la estimulación eléctrica subconvulsivante y la intensidad del choque eléctrico alto o bajo recibido durante el entrenamiento. En la estimulación eléctrica subconvulsivante aplicada a ratas que han recibido una intensidad alta de choque eléctrico se observa amnesia, mientras que en el caso de las ratas que reciben un choque eléctrico bajo se ve un efecto en el mejoramiento en la retención.

Datos subsecuentes indican que la amígdala juega un papel muy importante en los tipos de memoria influenciados emocionalmente (Sarter y Markowitsch, 1985).

Se empieza a considerar que si se altera la actividad eléctrica amigdalina se podría alterar también a otras estructuras situadas a distancia, tal como la formación hipocámpal y por tanto, la consolidación de la memoria podría afectarse indirectamente. De ahí que se empiece a diferenciar entre un sistema neuronal que procesa directamente la información para la formación de la memoria y un sistema independiente que modula a otras estructuras para ese procesamiento. Esto da lugar a considerar a la amígdala como una estructura moduladora de la memoria (McGaugh, Introini-Collison, Cahill, Kim y Liang, 1992). Se ha observado en humanos con resección bitemporal que involucra el hipocampo, el uncus y la amígdala, la existencia de amnesia

anterógrada. Posteriormente en experimentos donde se realizó lesión en amígdala e hipocampo condujeron a un déficit más severo en la memoria (Mahut, Zola-Morgan y Moss, 1982; Zola-Morgan y Squire, 1990).

McGaugh, en 1983, sugiere que la amígdala es importante para la memoria a través de un control de retroalimentación de los aspectos expresivos de la conducta emocional y que ésta interviene en la modulación de la plasticidad que ocurre en otro lugar del cerebro (McGaugh et al., 1992). Kesner y DiMattia, en 1987, sugieren que la amígdala está involucrada en la memoria a través de la mediación del afecto, proporcionando por el reforzamiento siempre y cuando éste último sea de intensidad y duración suficiente para producir una reacción afectiva o emocional relativamente fuerte. Se asume que esta reacción afectiva sirve como un atributo crítico que interaccionará con otros atributos tales como espacio, tiempo, percepción sensorial y respuesta, para formar una representación completa de la memoria asociada con el nuevo aprendizaje. Kesner en 1987 concluye también que la amígdala está involucrada en el procesamiento y mantenimiento de experiencias afectivas positivas. Lesiones de la amígdala deterioran el establecimiento de aprendizaje y la memoria en tareas de aversión y apetitivos, lo que supondría que ésta estructura une al estímulo con la recompensa (Hiroi y White, 1991; Gallagher y Holland, 1994). Esta suposición tiene apoyo en la demostración de que el aprendizaje de asociaciones entre señales claves y experiencias positivas sean deficientes en animales con daño amigdalino (Gallagher & Holland, 1994), lo que apoya la idea de que pueda ser el locus de los cambios neurales en la memoria afectiva (Davis, 1992; 1994). Finalmente en 1995, McGaugh deduce que una estimulación emocional de alerta activa a la amígdala y tal activación modula el almacenamiento de información recientemente adquirida.

La amígdala también interviene en la formación de varios tipos de memoria, ya sea de referencia o de trabajo; asimismo la ejecución de estas tareas puede alterarse cuando se lesiona la división basolateral o corticomedia (Ohno et al., 1993).

Los procesos mnémicos son dependientes del tiempo; Bucherelli y cols. (1992) han establecido que la interferencia de la actividad funcional de la amígdala con tetrodotóxina (TTX) hasta 90 minutos después del entrenamiento de una tarea de evitación pasiva produce amnesia, y posterior a este tiempo la formación de la memoria no se afecta.

Estudios basados en la captura de [3 H] 2-DG en la amígdala indican que hay un aumento en el metabolismo de este sustrato a las 24 horas después de someter a las ratas en el paradigma de aprendizaje de prevención pasiva (Doyle, Nolan y Regan, 1990). Esta actividad no pudo ser correlacionada con el choque, pero sí con los antecedentes que indican que la síntesis de proteínas es esencial para la formación de la memoria de largo plazo en esta estructura (Davis y Squire, 1984).

3.3. SUBSTANCIA NEGRA

Existen reportes de que la estimulación eléctrica subconvulsivante en la SNc durante el entrenamiento o inmediatamente después de éste, produce amnesia retrógrada (Routtenberg y Holzman, 1973; Fibiger y Phillips, 1976) en tanto que la estimulación eléctrica de la pars reticulada no tiene ningún efecto (Routtenberg y Holzman, 1973).

La administración de picrotoxina a la SN después del entrenamiento en prevención pasiva produce un déficit en la retención (Kim y Routtenberg, 1976). El bloqueo en la formación de memoria en esta estructura también depende del tiempo, ya que si se comparan ratas inyectadas 5 minutos después del entrenamiento con aquellas inyectadas 22 horas después, se observa un déficit significativo en las primeras con respecto a las segundas (Kim, 1976).

La administración de sustancia P en la SN produce amnesia retrógrada probablemente por una modificación en la frecuencia de disparo en las neuronas provocando un aumento de la liberación de dopamina en el estriado (Huston y Staubli, 1978; Peeke y Herz, 1971).

Se ha establecido que las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales adquieren una actividad que codifica información relacionada a 'reforzamiento' o 'incentivo' durante el condicionamiento conductual, y su importancia es relevante durante los estadios tempranos del aprendizaje de una tarea motora (Kimura, 1995).

Recientemente se ha comprobado el efecto en la interferencia con la memoria en prevención pasiva ante la administración de picrotoxina o bicuculina (Cobos-Zapalaín, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, G.L., Roldán-Roldán, Díaz del Guante y Prado-Alcalá, 1996) después de la adquisición de la tarea de evitación inhibitoria.

CAPITULO 4

ANTECEDENTES QUE INDICAN UN PROCESAMIENTO EN SERIE O PARALELO DE LA MEMORIA DE CORTO Y LARGO PLAZO

Algunos modelos de la función cerebral utilizan propuestas análogas al arreglo espacial usado en electrónica: circuitos en serie y circuitos en paralelo. La eliminación de un componente de un agregado de elementos conectados en serie, deshabilita el circuito. La ablación de un componente en un agregado de elementos conectados en paralelo no produce necesariamente alguna alteración en la señal de salida (Persinger y cols., 1994), por ser un componente simultáneo que procesa información (Baddeley, 1992).

Si se traspolo esta idea en el estudio de la memoria, esta puede ser el resultado de la activación de estructuras subcorticales y corticales específicas después de la ocurrencia de un evento. Si esta actividad fisiológica en una vía específica pudiera ser bloqueada, también lo debería ser la formación de la memoria (Routtenberg y Holzman, 1973).

Cualquier memoria está compuesta por un conjunto de características o atributos que son únicos y específicos para cada experiencia aprendida. Estos son: 1) atributo espacial, el cual involucra la codificación y almacenamiento de estímulos específicos que representan o establecen una relación entre lugares, mismos que son independientes del esquema corporal del propio sujeto. Esto se puede ejemplificar por la habilidad de codificar y recordar mapas y localizar estímulos en el espacio externo; 2) atributo sensorio-perceptual, involucra la codificación y almacenamiento de un conjunto de estímulos sensoriales organizados en forma de señales que forman parte de una experiencia específica; 3) atributo temporal, que codifica y almacena uno varios estímulos separados temporal o espacialmente que forman parte de un episodio, marcando su ocurrencia en el tiempo; 4) atributo de respuesta, codificación y almacenamiento de información, basado en retroalimentación a partir de respuestas que ocurren en situaciones específicas así como la selección de la respuesta apropiada y 5) atributo afectivo, almacenamiento y codificación de las contingencias reforzantes que resultan en experiencias emocionales positivas o negativas (Kesner, 1992). La organización de estos atributos pueden tomar varias formas, utilizando sistemas en serie y en paralelo. Por ejemplo, una lesión al núcleo basolateral de la amígdala, corteza insular o núcleo gustatorio atenúa la respuesta de condicionamiento aversivo a los sabores (Aggleton

y cols., 1981). En tanto, Persinger y cols. (1994) apoyan la idea de la existencia de circuitos de memoria en paralelo en vez de circuitos en serie para el establecimiento del condicionamiento de aversión a los sabores y el laberinto radial después de lesionar múltiples estructuras simultáneamente (porción ventral del núcleo amigdalóide basolateral, región CA1 hipocámpal y núcleo talámico mediodorsal), recalcando que se hablaría de un modelo en serie si al bloquear una sola se elimina totalmente el patrón de respuesta.

Simultáneamente, una serie de experimentos en gatos entrenados a presionar una palanca en 15 sesiones muestran déficit en la memoria cuando se administra atropina directamente al estriado, pero en los gatos que son entrenados con más sesiones (sobrentrenados), por ejemplo en 30 sesiones, la administración de atropina no produce ningún déficit (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977). Datos subsecuentes indicaron que la administración de escopolamina o KCl después de un entrenamiento de 5 o 15 sesiones deteriora la conducta de presión de palanca, pero si los animales son sobrentrenados con 25 sesiones no tienen déficits mnemónicos (Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980). Se observa el mismo efecto conductual tanto en tareas simples (presión de palanca) como tareas complejas (alternancia espacial), donde ratas sometidas a un número bajo de sesiones de entrenamiento y luego inyectadas en el caudado anterior con escopolamina, presentan un deterioro en la ejecución de la tarea de alternancia espacial, mientras que en aquellas expuestas a más sesiones no presentan déficit en la ejecución (Prado-Alcalá et al., 1978).

Se dan los primeros indicios de que el sobrentrenamiento de una tarea, es decir, someter a un animal a un mayor número de sesiones de las mínimas necesarias para aprender una conducta, ejerce un efecto protector para el establecimiento de la memoria cuando se da un tratamiento amnésico. Se establece que la actividad colinérgica del estriado se involucra menos en la ejecución instrumental o bien, el estriado como estructura juega un papel menos importante en tal proceso. La primera posibilidad implicaría que pocos elementos colinérgicos en el neostriado serían suficientes para mantener la respuesta y la segunda implicaría que el papel funcional estriatal sería relevado por otra estructura u otras estructuras neurales. Esto se confirma con experimento subsecuentes cuando se bloquea el caudo-putamen dorsal, en este caso, se observa un deterioro en la adquisición de presión de palanca, pero cuando la respuesta esperada alcanza niveles de ejecución importantes, el

bloqueo colinérgico del caudo-putamen posterior no produce deterioro de la memoria (Bermúdez-Rattoni, Mújica-González y Prado-Alcalá, 1986).

Otro principio manejado es el sobrerreforzamiento, y en el caso de la prueba de prevención pasiva es la aplicación de un choque eléctrico de mayor intensidad a la mínima necesaria para que se establezca un aprendizaje. Cuando se maneja un tratamiento amnésico, este no deteriora el establecimiento de la memoria y al contrario, se observa un efecto protector.

Cuando se empieza a encontrar una relación entre dosis de tratamiento y grado de amnesia, en el caso del neostriado, se refuerza la hipótesis de que la acetilcolina juega un papel decisivo e importante en la consolidación, pero no está involucrada cuando la magnitud del reforzador negativo se incrementa (Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990). En este caso puede existir la posibilidad de que un incremento de la intensidad el choque eléctrico podría acelerar el proceso de consolidación y cuando algún fármaco esté actuando directamente sobre ésta estructura después del entrenamiento, ésta ya ha participado en el proceso de consolidación. Asimismo, algún factor neuroendócrino puede ser liberado como consecuencia de la aplicación del choque (Quirarte, Cruz-Morales, Cepeda, García-Montañez, Roldán-Roldán y Prado-Alcalá, 1994) a una intensidad elevada y proteja en contra del efecto amnésico (Cruz-Morales y cols, 1992).

Estudios subsecuentes basados en el bloqueo colinérgico del estriado dorsal anterior valoran el efecto en la retención de la prueba de prevención pasiva durante un entrenamiento normal y un sobreentrenamiento, evaluando la memoria de corto y largo plazo. En condiciones de sobrerreforzamiento, microinyecciones de escopolamina en el estriado dorsal anterior no produce déficit de retención cuando se valora la memoria a los 30 minutos, 24 ó 48 horas. En condiciones de entrenamiento normal, la memoria de corto plazo no se deteriora, pero sí la de largo plazo (Díaz del Guante, Rivas-Arancibia, Quirarte y Prado-Alcalá, 1990.) En este caso se podría decir que existe un efecto diferencial si se valora la memoria de corto plazo o de largo plazo. En un experimento reciente, aplicando los mismos principios expuestos anteriormente pero trabajando sobre la sustancia negra, se administró picrotoxina o bicuculina en esta estructura dos minutos después del entrenamiento en evitación inhibitoria utilizando 0.2 ó 0.4 mA durante el entrenamiento. Aquellos animales entrenados con 0.2 mA mostraron déficit en la retención a las 24 h, en tanto que aquellos entrenados con 0.4

mA no se pudo observar el efecto amnésico (Cobos-Zapíaín y cols., 1996). Los animales entrenados con 0.4 mA no presentaron déficit, lo que apoya la idea de que otra región cerebral está involucrada en el aprendizaje y retención de esta tarea.

En un sobreentrenamiento, se sugiere que los cambios permanentes neurales que median la asociación estímulo-afecto pueden estar localizados en otras regiones del cerebro diferentes a la amígdala. Se podría pensar que el complejo amigdalino es el lugar de los cambios en estadios tempranos inducidos por entrenamiento mínimo y por tanto un entrenamiento extensivo, produce cambios adicionales en otros sitios del cerebro (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989), o bien pudieran ser ambos. Esto apoya que, este lugar podría no ser un sitio crítico para la plasticidad neural de largo plazo provocado por la asociación de estímulo-efecto basado en un entrenamiento extenso (Parent et al., 1992).

Ante todo lo anterior se postula que la integridad funcional de un número de estructuras (por ejemplo amígdala, neocórtex y sustancia negra) es necesaria para la consolidación de la memoria de una tarea instrumental que ha sido adquirida a través de un número limitado de ensayos pero suficientes para alcanzar su ejecución. La lesión de cualquiera de estas estructuras produce un deterioro marcado en la memoria en una variedad amplia de situaciones de aprendizaje. Esto refleja un ordenamiento en el cual estas estructuras están interconectadas funcionalmente en serie, de tal modo que la lesión u otros tipos de interferencia en alguna de las estructuras traerá una inhabilidad para establecer en forma permanente el almacenamiento de la información. De acuerdo a esto, diferentes aspectos de la experiencia son procesados por diferentes estructuras involucradas en el almacenamiento de la memoria. Cuando la experiencia de aprendizaje se incrementa, estas mismas estructuras (y probablemente otras) también participan en el proceso de consolidación; sin embargo, bajo estas circunstancias, ninguna estructura en forma particular es importante para este proceso mnémico, debido a que la activación de una sola de ellas es suficiente para la consolidación, por tanto hay un rearrreglo de las estructuras cerebrales para conectarse funcionalmente en paralelo, lo que indica que el engrama es transferido a otros sistemas o estructuras del sistema nervioso (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979). Por tanto si uno o mas núcleos llegan a ser disfuncionales, todavía se tendrá la capacidad de ejecutar funciones de memoria (Prado-Alcalá, 1995).

CAPITULO 5

EL CONDICIONAMIENTO DE EVITACION INHIBITORIA EN EL ESTUDIO DE PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

La prueba de evitación inhibitoria es un modelo experimental de aprendizaje utilizado ampliamente para medir alteraciones cognitivas por el uso de tratamiento farmacológicos, lesiones o manipulaciones conductuales. Su fundamento es el siguiente: el sujeto de experimentación aprende a evitar (*evitación*) un evento desagradable, siendo en este caso el choque eléctrico, y lo hace inhibiendo (*inhibitoria*) la conducta de acercamiento al lugar donde tuvo la experiencia desagradable.

Aunque muchos autores han discutido la lógica de que el animal recuerde que cierta respuesta terminó en un evento no placentero y dude en repetirlo en el futuro, hay suficientes datos que apoyan el hecho que el animal tiene un cambio de conducta cuando ha recibido el castigo y por lo tanto la memoria de esta conducta puede permanecer almacenada por un tiempo determinado (Gold, 1986).

Por tanto este método es una herramienta accesible que nos permite estudiar la conducta, ya que el consecuente incremento en la latencia de la respuesta que fue castigada refleja el grado de fortalecimiento del trazo de memoria para el evento aversivo.

Sus ventajas se pueden enumerar como sigue:

- Fácil de realizar y requiere poco equipo.
- El experimento completo puede ser realizado en poco tiempo.
- Usualmente se recurre a una sola sesión de entrenamiento.
- Permite aplicar tratamientos a intervalos específicos antes o después del aprendizaje, lo que permite estudiar las diferentes etapas de establecimiento de la memoria.
- Los sujetos pueden ser probados cuando estén libres del efecto de la droga.
- La posibilidad de que los resultados experimentales se compliquen por la intervención de factores incontrolables (temperatura, humedad, ruido ambiental, horario, etc.) se reduce.
- El factor motivacional es constante para todos los sujetos experimentales.
- El criterio de ejecución para todos los sujetos se alcanza más fácilmente en el mismo número de sesiones de entrenamiento.

Asimismo es conveniente enumerar algunas desventajas:

- La tolerancia al choque eléctrico es diferente en cada animal, por lo que las latencias pudieran ser variables y por tanto para contrarrestar esto, se utilizan grupos relativamente grandes (generalmente 10 sujetos por grupo).
- Aunque algunos autores indican que ésta técnica mide factores no cognitivos, el hecho de que el animal tenga un cambio en la conducta, ésto ya implica la existencia de memoria.

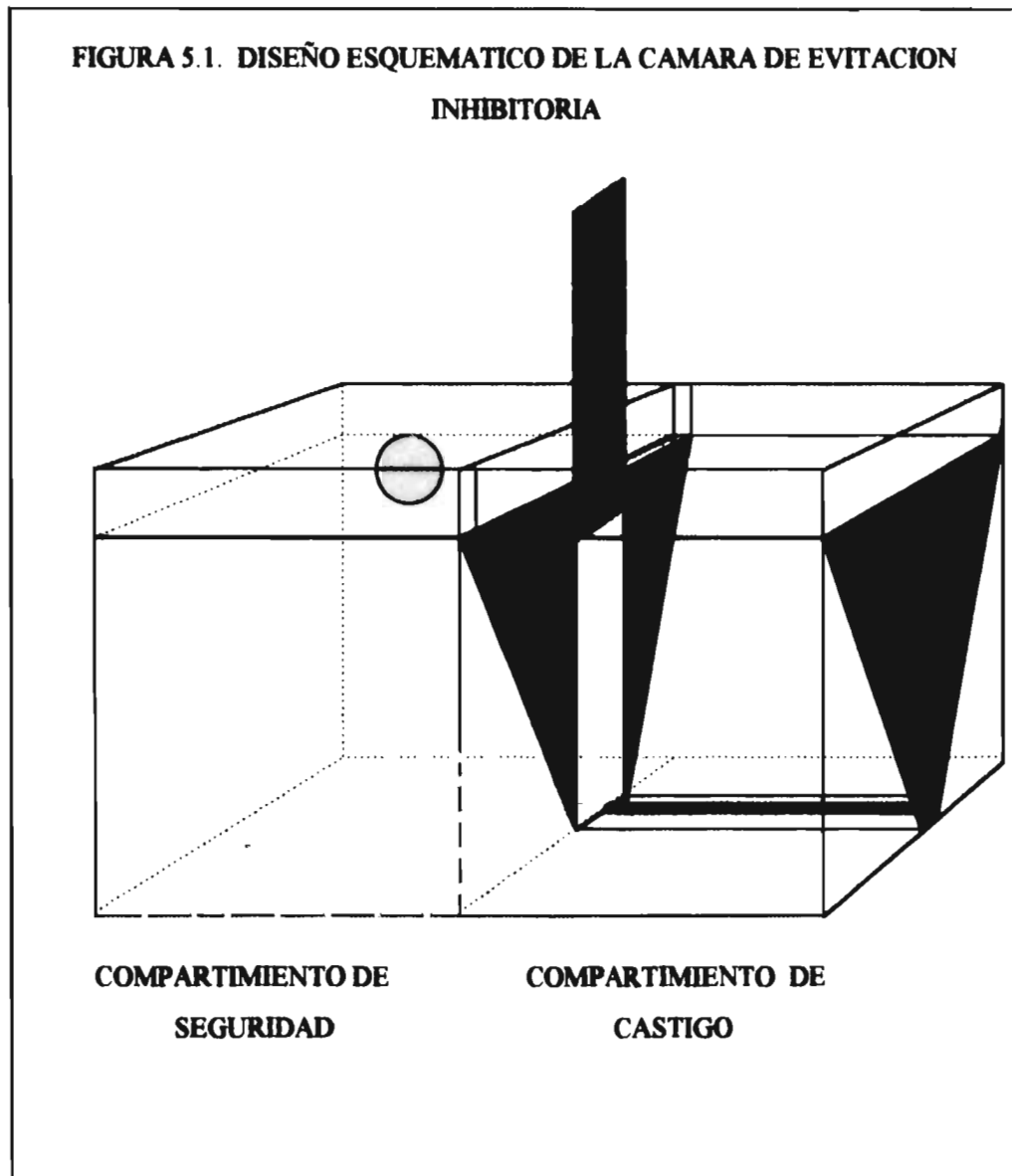
DISEÑO

El diseño básico del aparato de evitación inhibitoria utilizado en el presente trabajo es como se muestran en la figura 5.1 y su descripción es detallada a continuación:

El aparato es una cámara de madera con dos compartimientos cuboidales con las siguientes medidas cada uno: base, 30 cm de largo y 30 cm de ancho; altura, 30 cm. Ambos compartimientos están separados por una puerta en guillotina operada manualmente. Uno de ellos se conoce como *compartimiento de seguridad*, el cual tiene como piso 14 varillas de aluminio dispuestas en forma paralela separados cada uno por una distancia de 1.5 cm. El techo del mismo está formado por una lámina de lucita transparente la cual tiene un foco que permite iluminar el compartimiento. El otro es el *compartimiento de castigo* y tiene un piso formado por dos placas metálicas con una separación entre ellas de 1 cm en la parte central; cada placa se continúa para formar las paredes anterior y posterior de este compartimiento. Su techo está hecho de lucita pero a diferencia del anterior no tiene ninguna fuente de iluminación, por lo que en algunas ocasiones es llamado compartimiento oscuro. Las dos placas pueden ser electrificadas por un estimulador Grass S48, conectado en serie con una unidad aisladora de estímulos y una unidad de corriente constante. Estas placas permiten que el animal cierre el circuito y la corriente fluya a través de sus patas.

La sesión de entrenamiento se inicia cuando se coloca al animal en el compartimiento de seguridad y 5 segundos más tarde se abre la puerta en guillotina. En el caso de las ratas, alrededor del 95 % pasan inmediatamente al compartimiento de castigo (Prado-Alcalá y Quirarte, 1993) debido a su alto grado de curiosidad lo que les lleva a explorar lugares nuevos para ellas y además son fotofóbicas y tienden a buscar los lugares oscuros. Una vez que han cruzado la puerta con las cuatro patas, ésta se cierra y se aplica el choque eléctrico a través de las placas de metal. Cinco segundos después se abre la puerta y se permite que la rata pueda escapar al otro

compartimiento. Cuando ésta ha escapado al compartimiento de seguridad se permite que permanezca en ella por 30 segundos y posteriormente es llevada a su jaula de alojamiento. Cierta tiempo después del entrenamiento (generalmente 24 h) se repite el procedimiento, pero sin aplicar el choque. El índice de memoria está dado por incremento en la latencia para pasar al compartimiento de castigo. Una rata con buena memoria ya no pasa al compartimiento de castigo.



CAPITULO 6

EXPERIMENTO 1

6.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

Hay un interés importante en determinar cuál es la relación funcional entre diferentes estructuras cerebrales en el establecimiento de la memoria. La mayoría de los experimentos están enfocados al estudio de la memoria de largo plazo; éstos han contribuido a determinar la existencia de una relación en serie de diferentes estructuras cerebrales, cuando las ratas son sometidas a un "entrenamiento normal" (la mínima intensidad necesaria para que se establezca un aprendizaje); así como la reorganización funcional en paralelo en ratas sometidas a un sobrerreforzamiento (usar un estímulo mas intenso de lo normal). Con base en esto intentamos establecer qué relación funcional hay entre el neocstriado, la amígdala y la substancia negra en el procesamiento de la memoria de corto plazo en ambas condiciones de entrenamiento y determinar si siguen el mismo principio existente en la memoria de largo plazo, por tanto, nuestro interés fue:

- Determinar si existe un procesamiento en serie o en paralelo de la información para el establecimiento de la memoria de corto plazo cuando se bloquea la actividad funcional en forma bilateral del neocstriado, la amígdala o la substancia negra.
- Determinar el efecto de la aplicación de diferentes intensidades del reforzador negativo (1 mA y 6 mA) en la retención de la memoria de corto plazo.
- Comparar los efectos del bloqueo de la actividad funcional del neocstriado, la amígdala o la substancia negra en el establecimiento de la memoria de corto plazo y de largo plazo.

6.2. HIPOTESIS

- 1) El bloqueo de la actividad funcional del neocstriado, la amígdala o la substancia negra con lidocaína al 2% inmediatamente después del entrenamiento, va a interferir con la retención de la memoria de corto y largo plazos, en un entrenamiento normal (1 mA) en la tarea de evitación inhibitoria.
- 2) El incremento del reforzador negativo a 6 mA va a tener un efecto protector en el establecimiento de las memorias de corto y de largo plazos cuando se bloquea la actividad funcional del neocstriado, amígdala o substancia negra con lidocaína al 2% en la prueba de evitación inhibitoria.
- 3)

6.3. METODO

6.3.1. SUJETOS

Se utilizaron ratas macho, adultos de la cepa Wistar, con un peso entre 250 y 300 g, mantenidas en cajas individuales con acceso libre a comida y agua. Estas ratas fueron adquiridas del bioterio de la Facultad de Medicina, y trasladadas al bioterio del laboratorio de 4 a 5 días antes de iniciar el experimento para que se adapten a las condiciones ambientales.

6.3.2. CIRUGIA

Los sujetos fueron sometidos a implantación de cánulas guías en forma bilateral, a través de cirugía estereotáxica en el neocórtex, la amígdala, la sustancia negra o la corteza parietal. Para esto, los animales fueron anestesiados con Ketamina con una dosis de 10 mg/kg vía IP y posteriormente se les administró sulfato de atropina con una dosis de 0.1 mg por cada 100 g de peso, con el fin de evitar secreciones en el tracto respiratorio.

Cuando se alcanzó el estado anestésico ideal, los sujetos fueron colocados en el aparato estereotáxico y su cabeza fue sostenida por dos lápices laterales buscando que la superficie del cráneo fuera totalmente horizontal. Se procedió a rasurar la cabeza y se realizó esterilización del área a través de la técnica de antisepsia con cloruro de benzalconio, y finalmente se hizo una incisión en la piel de 1 cm de longitud en sentido sagital anteroposterior. Una vez expuesto el cráneo, se buscó la cisura bregmática y la cisura media interhemisférica. Utilizando las coordenadas para cada estructura se tomó como punto de partida la unión de estas dos cisuras; a partir de éste punto se localizó el lugar donde se hicieron dos orificios usando un taladro dental en los sitios correspondientes, en forma bilateral, seguida de la introducción de las cánulas guías. Estas cánulas fueron fijadas con acrílico a un tornillo fijado al cráneo. Una vez hecho esto, se suturó la piel, y las cánulas fueron tapadas con una guía de menor calibre y de la misma longitud. Se aplicó penicilina benzatínica a dosis de 200 000 UI en un volumen de 0.5 ml vía I.P. para evitar posibles infecciones posquirúrgicas. Posteriormente éstas ratas fueron regresadas al bioterio para su recuperación y reposo de 6 días antes del inicio del experimento conductual.

Las cánulas guía fueron fabricadas con agujas de acero inoxidable de calibre 21 x 32 mm y cortadas a una longitud de 12 mm. El tapón para cada cánula fue hecho usando agujas dentales calibre 27 con una longitud de 12 mm, con una diferencia de 2 mm adicionales para hacer un ángulo de 90 grados y evitar que quedara atrapada en la cánula guía.

Se utilizaron las siguientes coordenadas establecidas por Paxinos y Watson (1982):

Estructura	Coordenadas		
	Anteroposterior	Lateral	Profundidad
Neocstriado	Bregma	3.0	-4.5
Amígdala	-2.8	4.5	-8.0
Substancia Negra	-5.3	2.0	-7.5
Corteza Parietal	Bregma	3.0	-0.5

6.3.3. APARATOS

6.3.3.1. CAMARA DE CONDICIONAMIENTO DE EVITACION INHIBITORIA

La prueba conductual fue realizada en una cámara de evitación inhibitoria localizada en un cuarto especial aislado del medio externo construido de material amortiguador de ruidos; el diseño de ésta se indicó en el capítulo anterior.

6.3.3.2. CAMARA DE ACTIVIDAD MOTORA

Con el objeto de determinar el efecto de la administración intracerebral de NaCl o lidocaína en la conducta motora, se hicieron determinaciones de la misma a los 30 minutos y a las 24 horas en una caja de 43 cm de largo por 43 cm de ancho con una altura de 25.5 cm construida de lucita color negro, provista de 32 fotosensores colocados en las paredes a una altura de 5 cm del piso. Estos utilizan rayos infrarrojos que al ser interrumpidos por el paso del animal dan una señal a la unidad de registro para el inicio de las cuentas.

6.3.3.3. BOMBA DE INFUSION LENTA

El aparato utilizado para realizar las microinyecciones es una bomba de perfusión lenta (WPI syringe pump modelo 220i) calibrado para utilizar microjeringas Hamilton de 50 μ l. La microjeringa se conecta a través de un tubo de polietileno de 50 cm de largo con calibre EP-20 al inyector hecho también con una aguja dental con una longitud ligeramente mayor (0.1 mm) que la cánula guía, para la administración de 0.5 a 1.0 μ l del fármaco correspondiente.

6.3.4. SESION DE ADQUISICION

La sesión de adquisición se realizó entre las 9:00 y las 12:00 horas de la mañana. Se utilizó un grupo control íntegro para establecer la intensidad umbral del reforzador negativo de acuerdo a parámetros establecidos previamente (Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García y Prado-Alcalá, 1993). El animal es puesto en el compartimiento de seguridad, después de 10 segundos se abre la puerta en guillotina y se mide el tiempo que el animal tarda para pasar al compartimiento de castigo (latencia de adquisición). Una vez que el animal ha pasado al compartimiento de castigo con sus cuatro patas se cierra la puerta en forma de guillotina y se

aplica un choque a una intensidad establecida (1 o 6 mA). Este choque tiene una duración de 10 segundos, pero al segundo 5, se abre nuevamente la puerta para permitir al animal escapar a la cámara de seguridad (latencia de escape). Cuando la rata ha pasado al compartimiento de seguridad, se cierra la puerta en guillotina y se deja al animal en este compartimiento por espacio de 30 segundos.

6.3.5. MICROINYECCION Y TRATAMIENTO

Después de que se llevó a cabo la sesión de adquisición, se lleva inmediatamente la rata al cuarto donde se localiza el microinyector, y a los 60 segundos después de esta sesión, se inicia la administración de solución salina isotónica (NaCl al 0.9%) o de lidocaína al 2% (clorhidrato de lidocaína: clorhidrato de 2- dietilamino-2'6'-acetoxilidida). El uso de este fármaco se basa en que produce bloqueo de las corrientes de Na por lo que interfiere con la formación de potenciales de acción y consecuentemente impide la conducción nerviosa (Hille, 1992), razón por la cual se usa como anestésico local.

Los volúmenes y la tasa de administración para cada estructura es la siguiente:

Estructura	Volumen	Tasa de administración
Neocstriado	1 μ l	1 μ l / minuto
Amígdala	0.5 μ l	0.5 μ l / minuto
Substancia Negra	0.5 μ l	0.5 μ l / minuto
Corteza Parietal	1 μ l	1 μ l / minuto

La dosis en el caso de la lidocaína al 2% corresponde a 20 μ g por cada μ l administrado, y para el NaCl, nos importa saber si tiene efecto de volumen, ya que su condición isotónica carece de efecto farmacológico en las neuronas.

Al terminar la microinyección, el inyector se mantuvo dentro de la cánula por un minuto adicional para permitir que la sustancia difundiera adecuadamente. Después de esto, se retira el microinyector y se colocan nuevamente los tapones en cada cánula guía y la rata es regresada al bioterio en su caja individual.

6.3.6. SESIONES DE RETENCION:

Se realizaron dos sesiones de retención, la primera a los 30 minutos y la segunda a las 24 horas después del entrenamiento. En éstos tiempos, el animal es llevado nuevamente a la cámara de evitación inhibitoria, y es puesto en la cámara de seguridad. Después de 10 seg. se abre la puerta en guillotina para permitir al animal que pase al compartimiento de castigo y se mide la latencia de retención. Se cuantifica el tiempo que tarda el sujeto en cruzar con las cuatro patas a dicho

compartimiento. La diferencia con la sesión de adquisición, es de que no se administra el choque eléctrico; una vez que el animal ha pasado, se le retira de la cámara y se da por terminada la sesión. Cuando se presenta la condición en que el animal no cruza la puerta en guillotina a los 600 segundos se da por terminada la sesión.

6.3.7. ACTIVIDAD MOTORA

Después de haberse cuantificado la segunda latencia de retención, se deja descansar al animal por espacio de 24 h. Después de este tiempo, se realiza la microinyección de lidocaína o NaCl a cada grupo correspondiente. A los 30 minutos y a las 24 h se cuantifica la actividad motora durante 10 minutos, y en el caso de las ratas íntegras, ésta se realiza alrededor de la hora en que se llevó a cabo la última sesión de retención.

6.3.8. HISTOLOGIA

Al completar las sesiones de retención, se procede a la etapa de perfusión. El sujeto es anestesiado con pentobarbital sódico (40 mg/kg). Se realiza una incisión en la caja torácica y se localiza el arco aortico. Se coloca una derivación con tubo de polietileno para la perfusión con solución fisiológica (NaCl al 0.9%) por 5 minutos. Después de esto, se inicia la administración de formaldehído al 10% para fijar los tejidos. Se decapita al animal y se extrae el cerebro. Estos se conservaron en formaldehído durante un tiempo mínimo de una semana antes del estudio histológico. Se realizaron cortes de 100 μm de grosor y fueron teñidos de acuerdo a la técnica de Nissl para determinar la localización de la punta de las cánulas.

6.3.9. GRUPOS

Se formaron 4 grupos para cada estructura excepto corteza parietal. Dos de estos grupos fueron entrenados con 1 mA y los otros dos, con 6 mA. De estos dos grupos, uno fue tratado con lidocaína al 2% (experimental) y el otro con NaCl al 0.9% (control). Se utilizaron dos grupos controles adicionales implantados en la corteza parietal para ser tratados con lidocaína al 2% con una intensidad de choque 1 y 6 mA. La ejecución se compara con la obtenida de tres grupos de ratas íntegras. El primer grupo no recibió choque, el segundo grupo recibió choque de 1 mA y el tercer grupo, recibió un choque de 6 mA.

En la siguiente tabla se enumeran los grupos formados para cada estructura, tratamiento respectivo entrenados con una intensidad de choque de 1 o 6 mA:

ESTRUCTURA	No. DE SUJETOS	TRATAMIENTO	INT. DE CHOQUE
NEOESTRIADO	10	lidocaína al 2%	1 mA
"	10	NaCl al 0.9%	1 mA
"	10	lidocaína al 2%	6 mA
"	10	NaCl al 0.9%	6 mA
AMIGDALA	10	lidocaína al 2%	1 mA
"	10	NaCl al 0.9%	1 mA
"	10	lidocaína al 2%	6 mA
"	10	NaCl al 0.9%	6 mA
SUBSTANCIA NEGRA	10	lidocaína al 2%	1 mA
"	10	NaCl al 0.9%	1 mA
"	10	lidocaína al 2%	6 mA
"	10	NaCl al 0.9%	6 mA
CORTEZA PARIETAL	10	lidocaína al 2%	1 mA
"	10	lidocaína al 2%	6 mA
INTEGRO	10	Sin tratamiento	SIN CHOQUE
"	10	Sin tratamiento	1 mA
"	10	Sin tratamiento	6 mA

6.4.0. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos tomados para el análisis estadístico fueron los correspondientes a las latencias de adquisición, de escape y de retención a los 30 minutos y a las 24 horas. Debido a que de la variable dependiente, que es el tiempo no sigue una distribución normal se usó estadística no paramétrica. Los datos no están basados en una escala de medición suficientemente sólida como para permitir el uso de procedimientos paramétricos (Daniel, 1993).

Para determinar si existen diferencias entre los grupos se hizo un análisis de varianza no paramétrico por el método de Kruskal-Wallis. Esta prueba se utilizó para: las latencias de adquisición, de escape, de retención a los 30 minutos y de retención a las 24 horas. Cuando se encontraron diferencias significativas, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para establecer que pares de grupos diferían entre sí. Para el estudio del efecto del tratamiento farmacológico a través tiempo, sobre la retención a los 30 minutos y 24 horas, se realizó el análisis de varianza con dos criterios de Friedman, para establecer si existían diferencias significativas. Donde ocurrió esto, se realizó la prueba de Wilcoxon para ver en que par de grupo de alguna estructura se daban estas diferencias.

Con respecto a la actividad motora, por ser una variable continua y con una distribución normal, ya que no está limitada por el tiempo de registro, fue analizada a través del uso de una estadística paramétrica, el análisis de varianza de parcelas divididas, así como la prueba de Tukey para realizar comparaciones post hoc.

6.5. RESULTADOS

6.5.1. ANALISIS HISTOLOGICO

El análisis histológico permitió descartar todas aquellas ratas donde las cánulas no estuvieron colocadas en la estructura deseada. Cuando esto ocurrió, nuevas ratas fueron sometidas al procedimiento quirúrgico y conductual, hasta que se completaron de 8 a 10 ratas por cada grupo. La figura 6.3 muestra la localización de las puntas de las cánulas en el neocórtex, la amígdala y la sustancia negra.

6.5.2. RESULTADOS CONDUCTUALES CORRESPONDIENTES A LOS GRUPOS ENTRENADOS CON INTENSIDAD DE CHOQUE DE 1 mA.

Los datos crudos se presentan en el apéndice de ésta tesis. A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico sólo de las comparaciones entre pares de grupos cuando hubo diferencias significativas.

6.5.2.1. SESION DE ADQUISICION Y ESCAPE

Al realizar el análisis de varianza de la latencia de adquisición ($H=13.7890$, G.L.= 8, $P=0.0874$) y escape ($H=5.0158$, G.L.= 7, $P=0.6580$) no se encontró diferencias significativas.

6.5.2.2. PRIMERA SESION DE RETENCION

Este análisis se refiere a los datos obtenidos a los 30 minutos después de la sesión de adquisición. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis y se encontró que los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=40.8428$, G.L.=8, $P=0.0000$). Esto nos llevó a utilizar la prueba U de Mann-Whitney para ver en que pares de grupos se dieron estas diferencias con un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ (figura 6.1.).

En la tabla 6.1 se muestra la matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar las diferencias que existen entre los pares de grupos. Las abreviaturas utilizadas son: INT (grupo íntegro que recibió choque de 1 mA), SCH (grupo íntegro que no recibió choque eléctrico), CZP-L (grupo implantado en corteza que recibió choque eléctrico de 1 mA y tratamiento con lidocaína), NEO (neocórtex), AMI (amígdala), SN (sustancia negra), S (tratamiento con NaCl al 0.9%) y L (tratamiento con lidocaína).

Solo el grupo SCH difiere significativamente con todos los grupos ($P<0.001$). El grupo implantado en SN tratado con lidocaína no difiere con su respectivo grupo control, pero sí con el grupo INT ($U=25.000$, $P=0.0294$), y SCH ($U=2.000$, $P=0.0001$).

Grupos	INT	SCH	CZP-L	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
Mediana	600	15.1	600	600	600	600	600	600	600
SCH	U= 0.0000 P= 0.0001								
CZP-L		U= 0.0000 P= 0.0001							
NEO-S		U= 0.0000 P= 0.0001							
AMI-S		U= 0.0000 P= 0.0001							
SN-S		U= 2.0000 P= 0.0001							
NEO-L		U= 8.0000 P= 0.0007							
AMI-L		U= 5.0000 P= 0.0003							
SN-L	U=27.500 P=0.0445	U= 2.0000 P= 0.0001							

TABLA 6.1: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a los 30 minutos de todos los grupos tratados con una intensidad de choque de 1 mA (se incluye el grupo íntegro que no recibió choque eléctrico). Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=40.8428$, G.L.=8, $P=0.0000$. Las celdas vacías significa que no hubo diferencias significativas. Los cuadros vacíos indican que no hubo diferencia significativa.

6.5.2.3. SEGUNDA SESION DE RETENCION

Este análisis se realizó con los datos de la segunda latencia de retención obtenida a las 24 h después de la sesión de adquisición. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. Los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=40.0456$, G.L.=8, $P=0.0000$).

El grupo de ratas implantadas en sustancia negra y tratadas con lidocaína tuvo diferencias significativas con los siguientes grupos: grupo íntegro ($U=9.000$, $P=0.0010$), grupo implantado en CZP-L ($U= 4.000$, $P=0.0004$), NEO-S ($U= 19.000$, $P=0.0096$), AMI-S ($U= 9.000$, $P=0.0016$), SN-S ($U=23.000$, $P=0.0362$) y con el grupo SCH ($U=2.000$, $P=0.0001$).

El grupo con implante en amígdala tratado con lidocaína difirió significativamente con los siguientes grupos: íntegro ($U=12.50$, $P=0.0023$), grupo implantado en CZP-L ($U=11.000$,

P=0.0028), grupo NEO-S (U= 20.500, P=0.0129), AMI-S (U=18.000, P=0.0137) y con el grupo íntegro que no recibió choque eléctrico (U=8.0, P=0.0007).

Por último el grupo con implante en neoestriado tratado con lidocaína tuvo diferencias significativas con los siguientes grupos: íntegro (U=12.500, P=0.0023), CZP-L (U=10.000, P=0.0021), NEO-S (U=19.000, P=0.0096), AMI-S (U=14.000, P=0.0057) y el grupo SCH (U=5.000, P=0.0003).

Grupos	INT	SCH	CZP-L	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
Mediana	600	17.6	600	600	547	600	114.5	161.75	138.15
SCH	U= 0.0000 P= 0.0001								
CZP-L		U= 0.0000 P= 0.0001							
NEO-S		U= 0.0000 P= 0.0001							
AMI-S		U= 0.0000 P= 0.0001							
SN-S		U= 11.000 P= 0.0016							
NEO-L	U=12.5000 P=0.0023	U= 5.0000 P= 0.0003	U=10.0000 P=0.0021	U=19.0000 P=0.0096	U=14.0000 P=0.0057				
AMI-L	U=12.5000 P=0.0023	U= 8.000 P= 0.0007	U=11.0000 P=0.0028	U=20.5000 P=0.0129	U=18.0000 P=0.0137				
SN-L	U=9.0000 P=0.0010	U= 2.0000 P= 0.0001	U=4.0000 P=0.0004	U=19.0000 P=0.0096	U=9.0000 P=0.0016	U=23.000 P=0.0362			

TABLA 6.2: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a las 24 horas de todos los grupos tratados con una intensidad de choque de 1 mA (se incluye el grupo íntegro que no recibió choque eléctrico). Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: H=40.0456, G.L.=8, P=0.0000.

6.5.2.4. EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SOBRE LA MEMORIA DE CORTO PLAZO Y LARGO PLAZO A TRAVES DEL TIEMPO

Para éste análisis, se utilizó la prueba de Friedman para ver el efecto del tratamiento en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo a través del tiempo en una sola estructura. Se obtuvieron los siguientes resultados que sugerían el uso de la prueba W de Wilconxon : $X_r = 83.3228$, G.L.=17, P= 0.0000.

Al realizar la prueba W de Wilcoxon encontramos diferencias significativas sólo en los grupos tratados con lidocaína en la retención a los 30 minutos y 24 horas en las siguientes estructuras: neocstriado (T=3.0, P=0.010), amígdala (T=1.0, P= 0.004) y substancia negra (T=2.0, P=0.005). En estas estructuras la latencia de retención fue mayor a los 30 minutos.

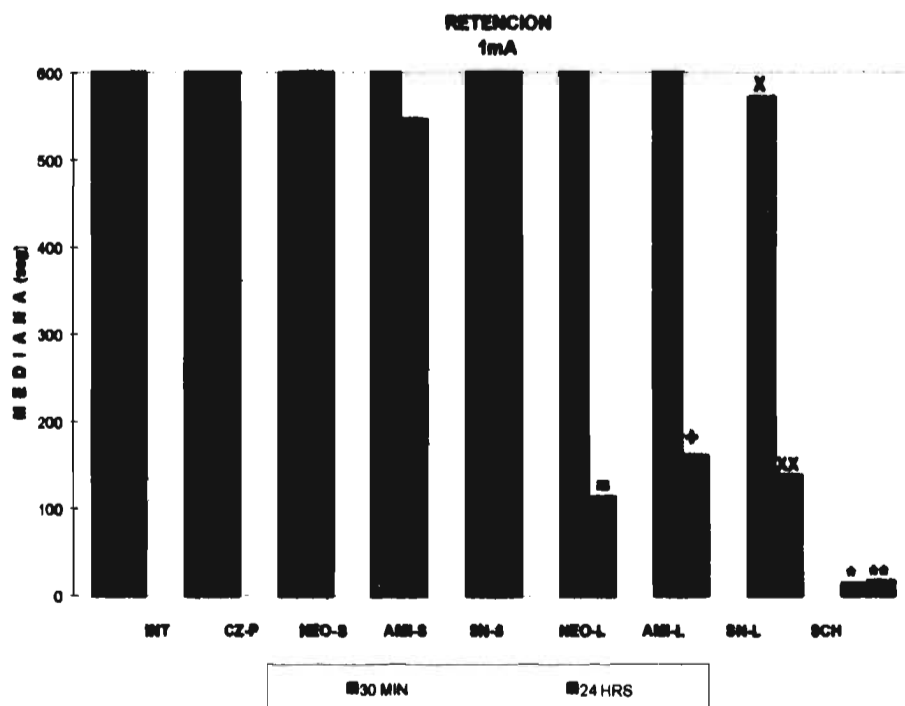


Figura 6.1: Efecto de la administración de lidocaína sobre la retención de la memoria de corto plazo (30 minutos) y la memoria de largo plazo (24 horas) en la prueba de evitación inhibitoria en animales entrenados con una intensidad de choque de 1 mA. En la abscisa se indica la estructura y el tratamiento administrado, mientras que en la ordenada se indica la retención en segundos (mediana). Las barras azules indican la retención de la MCP y las barras rojas indican la retención de la MLP.

Las abreviaturas son: INT (grupo íntegro que recibió choque eléctrico); CZP-L (grupo implantado en corteza parietal tratado con lidocaína); NEO (neocstriado); AMI (amígdala); SN (substancia negra); SCH (grupo íntegro que no recibió choque eléctrico); las letras L (lidocaína) y S (solución salina) van colocadas por abajo del grupo indicando el tratamiento farmacológico recibido.

A los 30 minutos el grupo SCH difirió significativamente con todos los grupos (* $p < 0.001$); el grupo SN-L difirió además con el grupo INT (x $p < 0.05$). A las 24 horas se establece que el grupo SCH difiere con todos los grupos (** $p < 0.05$); el grupo SN-L difiere con AMI-S, NEO-S, SN-S, CZP-L e INT (xx $p < 0.05$); el grupo AMI-L difiere con AMI-S, NEO-S, CZP-L e INT (+ $p < 0.05$); por último el grupo NEO-L difiere con AMI-S, NEO-S, CZP-L e INT (= $p < 0.05$).

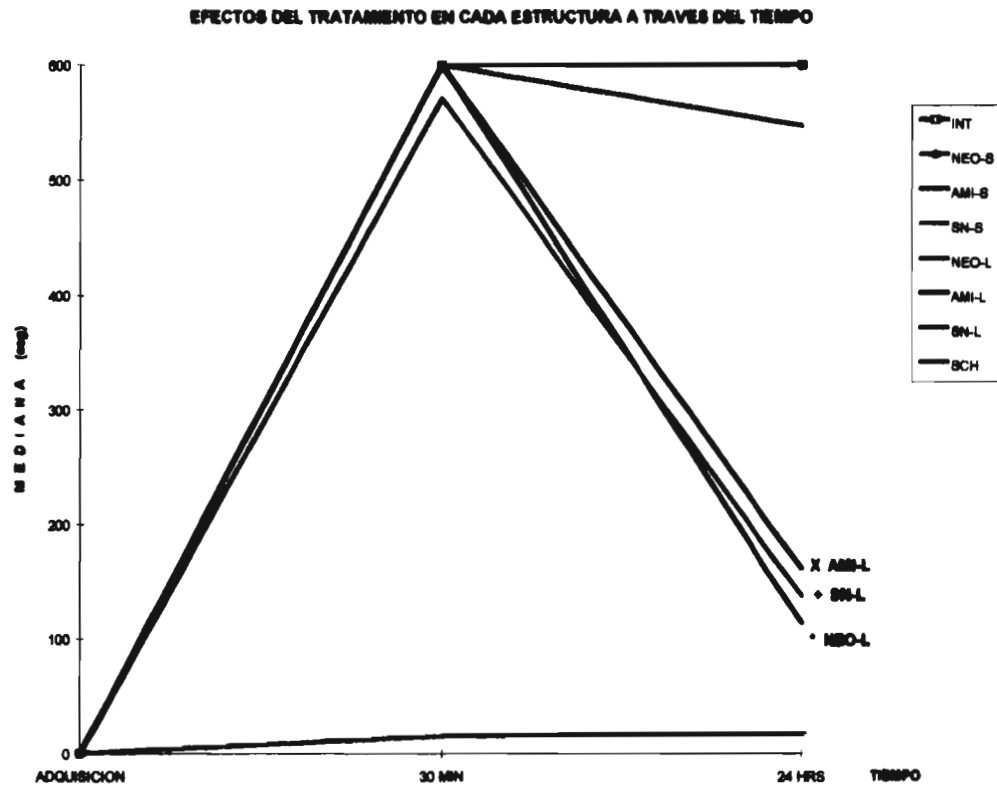
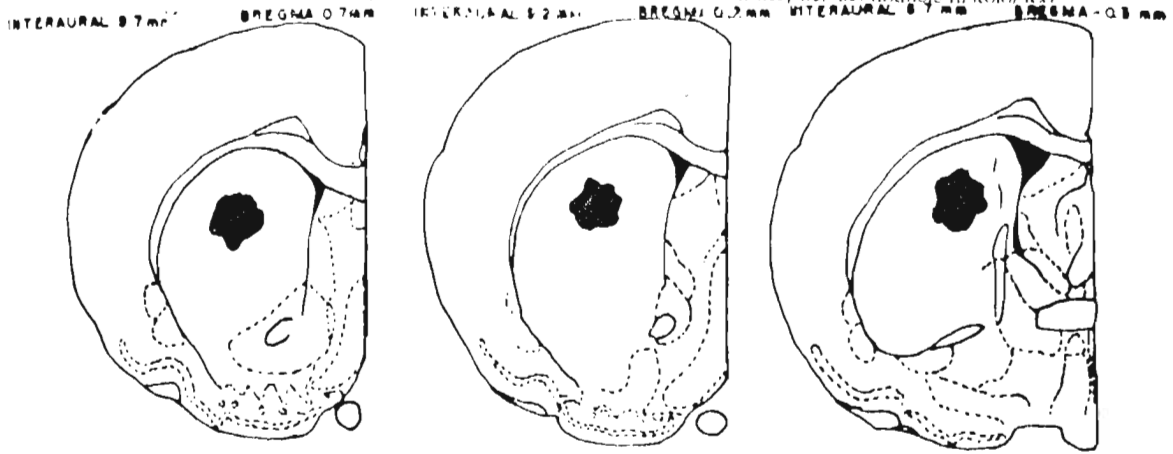


Figura 6.2: Efecto de la administración de lidocaína a través del tiempo en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo en cada estructura. En la abscisa se representa la retención de la MCP y la MLP a los 30 minutos y 24 horas respectivamente. En la ordenada se muestra la retención en segundos (mediana). Las abreviaturas son las mismas que en la figura anterior. El neocestriado (* $p < 0.05$), la amígdala (x $p < 0.05$) y la substancia negra (+ $p < 0.05$) difieren significativamente cuando se valoran ambos tipos de memoria en el mismo grupo, siendo mejor la retención a los 30 minutos.

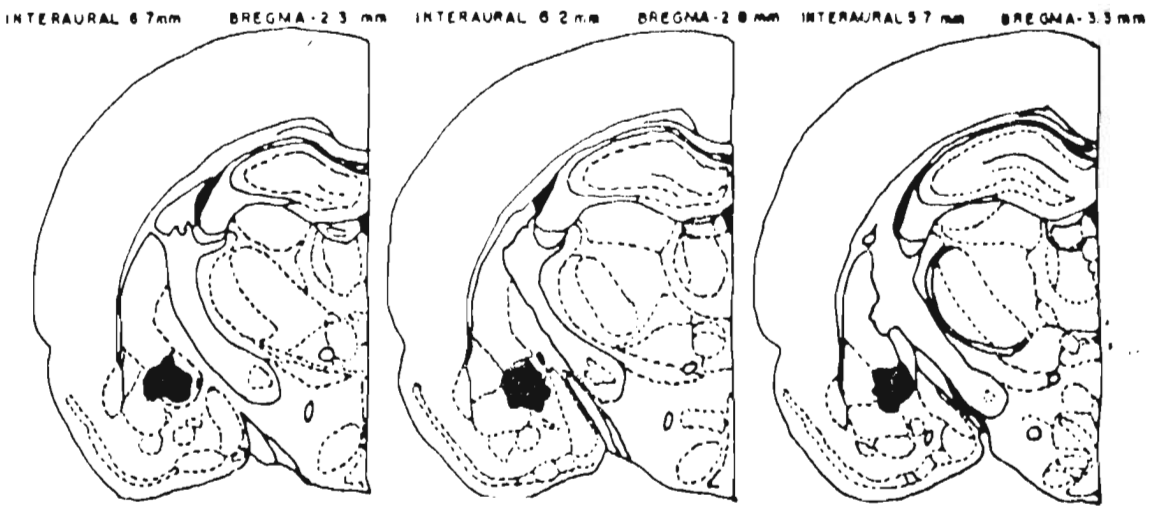
6.5.2.5. ACTIVIDAD MOTORA

Se realizó análisis de varianza de parcelas divididas. Para el factor A (estructuras y tratamiento) se obtuvo $F=0.22$, G.L.= 1, $P=0.645$ y con respecto al factor B (tiempo) se obtuvo una $F=1.25$, G.L.= 8 y $P=0.274$. La interacción A X B obtuvo una $F=1.02$, G.L.= 8 y $P=0.422$.

Figura 6.3 Localización de las puntas de las cánulas en cada estructura después del análisis histológico



NEOESTRIADO



AMIGDALA



SUBTANCIA NEGRA

6.5.3. RESULTADOS CONDUCTUALES CORRESPONDIENTE A LOS GRUPOS ENTRENADOS CON 6 mA.

6.5.3.1. SESION DE ADQUISICION Y ESCAPE

Al usar la prueba de Kruskal-Wallis se obtuvo: $H=6.5806$, G.L.= 8 y $P=0.5825$ para la latencia de adquisición. Al realizar el análisis para la latencia de escape se obtuvo $H=12.2848$, G.L.= 7 y $P=0.0916$. Estos datos no indican diferencias significativas entre los grupos.

6.5.3.2. PRIMERA SESION DE RETENCION

La prueba de Kruskal-Wallis establece diferencias estadísticas ($H=63.9935$, G.L.=8, $P=0.0000$) para la retención a los 30 minutos. Se usó la prueba U de Mann-Whitney para ver en que pares de grupos se dieron estas diferencias. Sólo el grupo de ratas íntegras que no recibieron choque eléctrico (SCH) fue diferente a todos los grupos entrenados con choque de 6 mA (ver tabla 6.3 y figura 6.4).

Grupos	INT	SCH	CZP	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
Mediana	600	15.1	600	600	600	600	600	600	600
SCH	U=0.000 P=0.0001		U=0.0000 P=0.0001	U= 0.000 P= .0001	U= 0.000 P= .0001	U= 0.000 P= 0.0001	U= 0.000 P= 0.0001	U= 0.000 P= 0.0001	U= 0.000 P= 0.0001

TABLA 6.3: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a los 30 minutos de todos los grupos tratados con una intensidad de choque de 6 mA. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=63.9935$, G.L.=8, $P=0.0000$.

6.5.3.3.SEGUNDA SESION DE RETENCION

Al comparar la latencia de retención a las 24 horas, se encuentran diferencias entre los grupos ($H=46.0516$, G.L.=8, $P=0.0000$). Al realizar la prueba U de Mann-Whitney se encontró que el grupo SCH fue estadísticamente diferente a todos los grupos entrenados con choque de 6 mA ($P<0.001$). El grupo de ratas implantadas en amígdala, tratadas con lidocaína tuvo diferencias significativas con los siguientes grupos: grupo INT ($U=22.00$, $P=0.0302$), CZP-L ($U=22.0$, $P=0.0302$), y SN-S ($U=24.0$, $P=0.4432$).

Aunque la amígdala difiere con los grupos mencionados anteriormente, es importante recalcar nuevamente que no difiere con su respectivo grupo control (ver tabla 6.4 y figura 6.4).

Estos resultados indican que el efecto amnésico observado en los grupos entrenados con una intensidad de choque de 1 mA desaparece cuando los animales son sometidos a un entrenamiento con choque eléctrico de 6 mA.

6.5.3.5. EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SOBRE LA MEMORIA DE CORTO PLAZO Y LARGO PLAZO A TRAVES DEL TIEMPO

El uso de la prueba de Friedman para ver el efecto del tratamiento farmacológico en el neoestriado, amígdala o substancia negra en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo dio los siguientes resultados: $P= 0.0000$, $X_r= 61.2842$, $G.L.=17$.

Al realizar la prueba W de Wilconxon encontramos que las diferencias en la ejecución de la memoria de corto plazo y de largo plazo en cada uno de los grupos a través del tiempo no es significativa

Grupos	INT	SCH	CZP-L	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
Mediana	600	17.6	600	600	600	600	600	510.40	600
SCH	U=0.000 P=0.0001								
CZP-L		U= 0.000 P= 0.0001							
NEO-S		U= 0.000 P= 0.0001							
AMI-S		U= 0.000 P= 0.0001							
SN-S		U= 0.000 P= 0.0001							
NEO-L		U= 3.000 P= 0.0001							
AMI-L	U=22.000 P=0.0302	U= 0.000 P= 0.0001	U=22.000 P=0.0302			U=24.000 P=0.4432			
SN-L		U= 8.000 P= 0.0007							

TABLA 6.4: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a las 24 horas de todos los grupos tratados con una intensidad de choque de 6 mA. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=46.0516$, $G.L.=8$, $P=0.0000$.

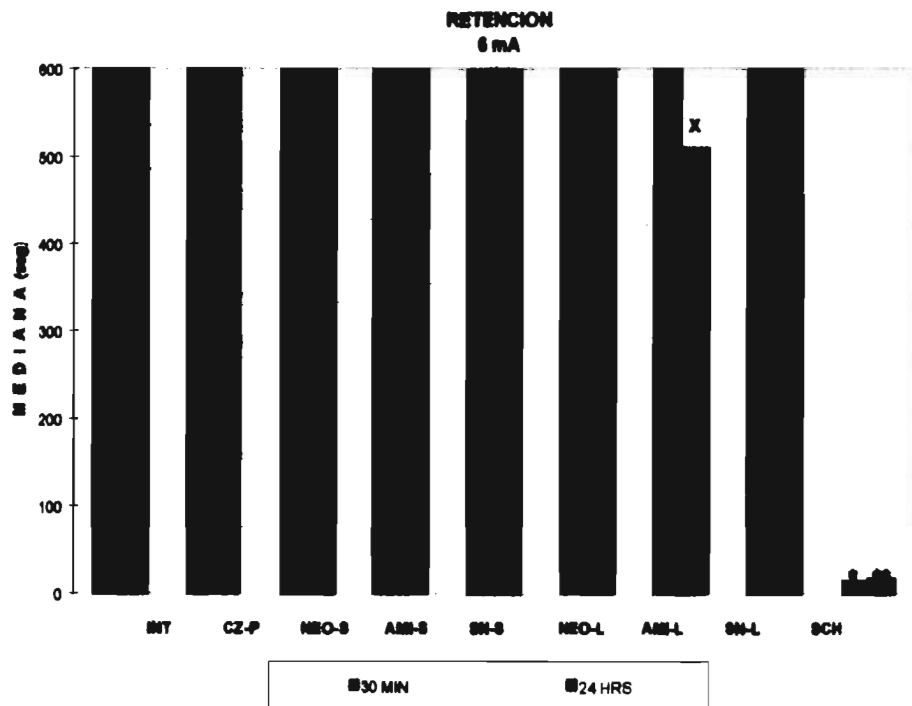


Figura 6.4: Efecto de la administración de lidocaína sobre la retención de la MCP y MLP cuando se realizó un entrenamiento con una intensidad de choque de 6 mA en la prueba de evitación inhibitoria. Al igual que en el experimento anterior las barras azules y las barras rojas oblicuas indican la retención de la MCP y MLP respectivamente; En la abscisa se indica estructura y tratamiento administrado y en la ordenada se indica la retención de cada grupo en medianas; las abreviaturas son las mismas que las gráficas anteriores también.

A los 30 minutos solo el grupo SCH difirió significativamente con todos los grupos (* $p < 0.001$). A las 24 también el grupo SCH difiere con todos los grupos (** $p < 0.001$), y el grupo AMI-L difiere además con los grupos INT, CZP y SN-S (x $p < 0.05$).

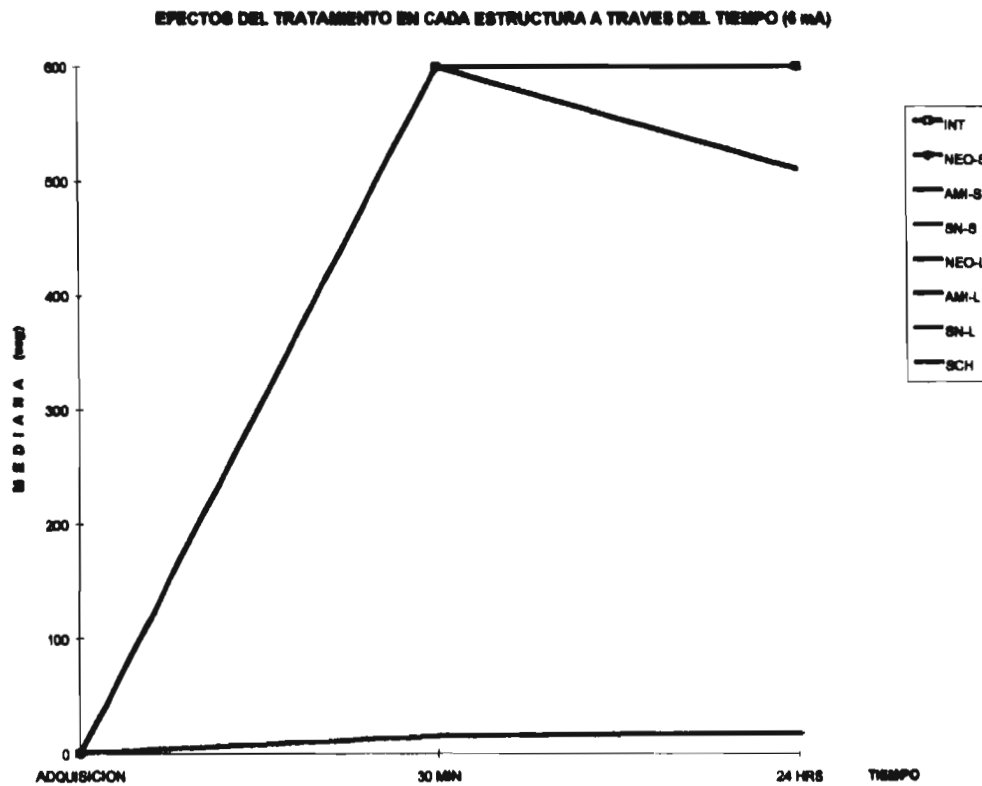


Figura 6.5: Efecto de la administración de lidocaína a través del tiempo en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo en cada estructura, cuando se utiliza una intensidad de entrenamiento de 6 mA. En la abscisa se indica la memoria de corto y largo plazo; en la ordenada se presenta la retención de cada grupo.

Como se puede observar, el tratamiento farmacológico no produce amnesia cuando se utilizan intensidades altas de entrenamiento. Estos datos sugieren un efecto protector del sobrerreforzamiento en el establecimiento de la memoria de largo plazo.

6.5.3.4. ACTIVIDAD MOTORA

El análisis de varianza indica para el factor A (tiempo) lo siguiente: $F=18.32$, G.L.= 1 y $P < 0.001$.

Con respecto al factor B (estructuras y tratamiento) se obtuvo una $F=9.36$, G.L.=8 y $P < 0.001$.

La interacción A X B no tuvo diferencias ($F= 0.72$, G.L.= 8 y $P=0.674$).

En las siguientes tablas se muestran estas diferencias solo de los grupos donde la diferencia estadística fue significativa (Tukey 5%).

Grupos	INT	SCH	CZP	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
media	3729.1	4927	3828.4	4623.25	3932.889	4272.667	4965.25	4358.5	4023
SCH	p<0.05								
CZP		p<0.05							
NEO-S									
AMI-S									
NEO-L	p<0.01		p<0.05		p<0.05				
AMI-L									
SN-L									

TABLA 6.5: Actividad motora a los 30 minutos y el efecto del tratamiento farmacológico sobre cada estructura.

Grupos	INT	SCH	CZP	NEO-S	AMI-S	SN-S	NEO-L	AMI-L	SN-L
media	3761.4	4487.5	3531.9	4059.75	3338.111	3644.667	4761.25	3783.5	3437.25
SCH									
CZP									
AMI-S		p<0.05							
SN-S									
NEO-L	p<0.05		p<0.01		p<0.01	p<0.01		p<0.05	p<0.01
AMI-L									
SN-L									

TABLA 6.6: Actividad motora a las 24 horas comparando los efectos farmacológicos y estructura implantada.

Con respecto al efecto a través del tiempo sobre la actividad motora, no hubo diferencias significativas en cada estructura en particular.

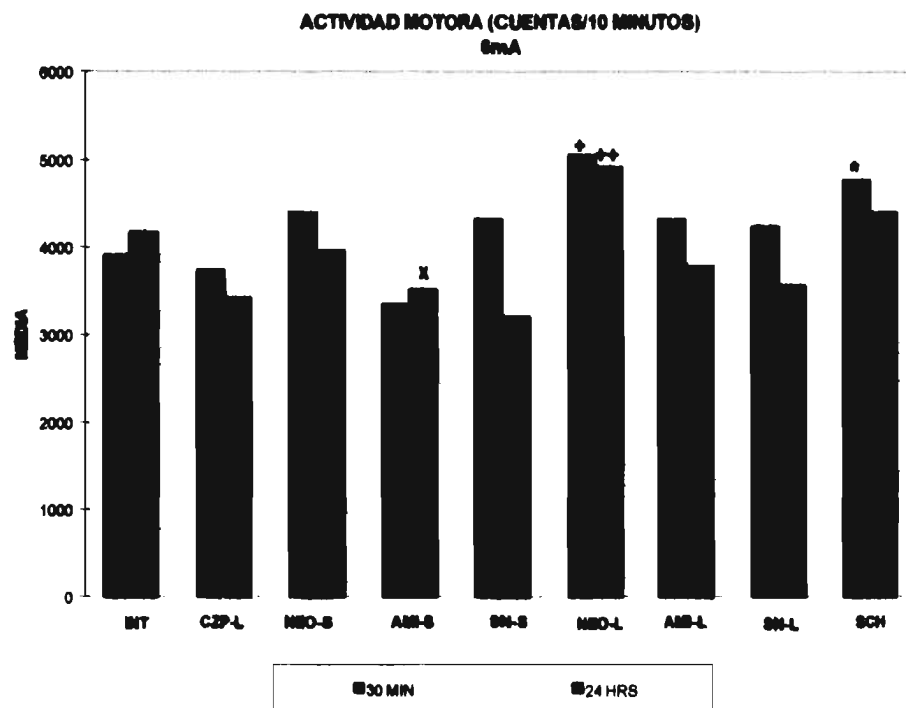


FIGURA 6.6: En esta figura se muestra la actividad motora a los 30 minutos y a las 24 horas de los grupos entrenados con 6 mA. A los 30 minutos el grupo SCH difiere significativamente del grupo INT (* $p < 0.05$) y el grupo NEO-L difiere de los grupos INT, CZP-L y AMI-S. A las 24 horas el grupo NEO-L difiere de los grupos INT, SCH, CZP-L, AMI-S, SN-S, AMI-L y SN-L (++ $p < 0.05$), en tanto que el grupo AMI-S difiere significativamente del grupo SCH (x $p < 0.05$).

CAPITULO 7

EXPERIMENTO 2

7.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

Debido a que los datos obtenidos en el experimento 1 sugieren que existe un procesamiento en paralelo de la memoria de corto plazo cuando se utilizan tanto niveles normales de reforzamiento como sobrerreforzamiento, y que su comportamiento es totalmente diferente a la establecido con la memoria de largo plazo, nuestro interés fue saber si al bloquear dos estructuras en forma simultánea se sigue el mismo patrón. Nuestros objetivos fueron:

-Determinar cual es la relación funcional cuando se bloquea en forma simultánea y bilateral el neocórtex (NEO), la amígdala (AMI) y la sustancia negra (SN) bajo las siguientes combinaciones: NEO y AMI, NEO y SN o AMI y SN, en el procesamiento de la memoria de corto plazo en la prueba de evitación inhibitoria.

-Determinar el efecto de la aplicación de diferentes intensidades del reforzador negativo (1 mA y 6 mA) en la retención de la memoria de corto plazo y de largo plazo.

7.2. HIPOTESIS

1) El bloqueo simultáneo de la actividad funcional del neocórtex y la amígdala, el neocórtex y la sustancia negra o la amígdala y la sustancia negra con lidocaína al 2% inmediatamente después del entrenamiento, va a interferir con la retención de las memorias de corto plazo y de largo plazo, en un entrenamiento normal (1 mA) en la tarea de evitación inhibitoria.

2) El incremento del reforzador negativo a 6 mA. va a tener un efecto protector en el establecimiento de la memoria de corto plazo y de largo plazo cuando se bloquea la actividad funcional simultánea del neocórtex y la amígdala, el neocórtex y la sustancia negra o la amígdala y la sustancia negra con lidocaína al 2% en la prueba de evitación inhibitoria.

7.3. METODO

7.3.1. SUJETOS

Se utilizaron ratas macho, adultos de la cepa Wistar, con un peso entre los 250 a 300 g, mantenidas en las mismas condiciones que el experimento anterior. La técnica quirúrgica, las estructuras implantadas, coordenadas empleadas, aparatos utilizados, el entrenamiento y las pruebas de retención así como de la actividad motora, técnicas histológicas y estadísticas fueron las mismas que se utilizaron en el experimento anterior.

7.3.2. MICROINYECCION Y TRATAMIENTO

Después que se llevó a cabo la sesión de adquisición, 60 segundos después, se inició la administración de solución salina isotónica (NaCl al 0.9%) o lidocaína al 2% simultáneamente en cada par de estructuras implantadas.

Los volúmenes y la tasa de administración para cada combinación fueron:

Estructuras	Volumen	Tasa de administración
Neocstriado y Amígdala	1 μ l 0.5 μ l	1 μ l / minuto 0.5 μ l / minuto
Neocstriado y Substancia Negra	1 μ l 0.5 μ l	1 μ l / minuto 0.5 μ l / minuto
Amígdala y Substancia Negra	0.5 μ l 0.5 μ l	0.5 μ l / minuto 0.5 μ l / minuto

Como se indicó en el capítulo anterior, la dosis para lidocaína al 2% corresponde a 20 μ g por cada μ l administrado, y para el NaCl, nos importa saber si tiene el efecto de volumen, ya que su condición isotónica carece de efecto farmacológico en las neuronas.

Al terminar la microinyección, el inyector se mantuvo por un minuto adicional para permitir que la sustancia difundiera adecuadamente. Después de esto, se retiró el microinyector y se colocaron nuevamente los tapones en cada cánula guía. La rata fue regresada al bioterio en su correspondiente caja individual.

7.4.2.3. GRUPOS

Utilizando las coordenadas descritas para cada estructura, se implantaron bilateralmente en las siguientes combinaciones.

ESTRUCTURA	No. DE SUJETOS	TRATAMIENTO	INTENSIDAD DE CHOQUE
NEOESTRIADO Y SUBSTANCIA NEGRA	10	lidocaína al 2 %	1 mA
"	10	lidocaína al 2 %	6 mA
"	10	NaCl 0.9%	1 mA
"	10	NaCl 0.9%	6 mA
NEOESTRIADO Y AMIGDALA	10	lidocaína al 2 %	1 mA
"	10	lidocaína al 2 %	6 mA
"	10	NaCl 0.9%	1 mA
"	10	NaCl 0.9%	6 mA
SUBSTANCIA NEGRA Y AMIGDALA	10	lidocaína al 2 %	1 mA
"	10	lidocaína al 2 %	6 mA
"	10	NaCl 0.9%	1 mA
"	10	NaCl 0.9%	6 mA
INTEGRO	10	Sin tratamiento	SIN CHOQUE
"	10	Sin tratamiento	1 mA
"	10	Sin tratamiento	6 mA

Como se observa, se formaron 4 grupos para cada estructura. Dos de estos grupos fueron entrenados con 1 mA y los otros dos, con 6 mA. De estos dos grupos, uno fue tratado con lidocaína al 2% (experimental) y el otro con NaCl al 0.9% (control). La ejecución se compara con la obtenida de tres grupos de ratas íntegras. El primer grupo no recibió choque, el segundo grupo recibió choque de 1 mA y el tercer grupo, recibió un choque de 6 mA.

7.4.2.4. RESULTADOS

7.4.2.5. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

El análisis histológico no permitió descartar todas aquellas ratas donde las cánulas no estuvieron colocadas en la estructura deseada. De la misma manera que en el experimento 1, se sometió a la técnica estereotáxica a un número suficiente de ratas para que cada grupo tuviera un tamaño final de 8 a 10 ratas. En la figura 7.3 se muestra la localización de las puntas de las cánulas en el neocórtex, la amígdala y la sustancia negra.

7.4.2.2. RESULTADOS CONDUCTUALES CORRESPONDIENTE A LOS GRUPOS ENTRENADOS CON INTENSIDAD DE CHOQUE DE 1 mA.

Los resultados conductuales se localizan en el apéndice de ésta tesis. A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico solo de los grupos donde hubo diferencias significativas.

7.4.2.1. SESION DE ADQUISICION Y ESCAPE

La prueba de Kruskal-Wallis, no muestra diferencias en la adquisición entre estos grupos entrenados con una intensidad de choque de 1 mA ($H= 7.1862$, G.L.= 7 y $P=0.4098$).

Con respecto a la latencia de escape, no se encontró diferencias significativas entre los grupos ($H=11.5379$, G.L.= 6 y $P=0.0731$).

7.4.2.2. PRIMERA SESION DE RETENCION

Para éste análisis se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. En este caso los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=36.4490$, G.L.=7, $P=0.0000$). Al usar la prueba U de Mann-Whitney se encontró que el grupo íntegro difirió con todos los grupos. Al mismo tiempo el grupo SCH difirió significativamente con todos los grupos ($P<0.05$) excepto con la combinación NEO/SN tratado con lidocaína. El grupo implantado en la combinación NEO/SN-L difirió además con el grupo NEO/AMI-S ($U=17.000$, $P=0.0063$) y NEO/AMI-L ($U=29.000$, $P=0.0336$). El grupo NEO/AMI-S fue diferente al grupo NEO/SN-S ($U=17.000$, $P=0.0111$), AMI/SN-S ($U=20.500$, $P=0.0227$) y AMI/SN-L ($U=17.000$, $P=0.0111$).

Los resultados obtenidos pueden describirse en la siguiente matriz

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN-S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN-L	AMI y SN-L
	600	15.1	570.45	48.6	161.9	265.3	26.35	194.6
SCH	U=0.000 P=0.0001							
NEO y AMI-S	U=25.000 P=0.0294	U=1.000 P=0.0001						
NEO y SN-S	U=10.000 P=0.0021	U=16.000 P=0.0009	U=17.000 P=0.0111					
AMI y SN-S	U=5.000 P=0.0005	U=13.000 P=0.0045	U=20.500 P=0.0227					
NEO y AMI-L	U=25.000 P=0.0173	U=11.000 P=0.0010						
NEO y SN-L	U=10.000 P=0.0012		U=17.000 P=0.0063			U=29.000 P=0.0336		
AMI y SN-L	U=0.000 P=0.0001	U=11.000 P=0.0028	U=17.000 P=0.0111					

TABLA 7.1 : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a los 30 minutos de todos los grupos tratados con una intensidad de choque de 1 mA. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=40.8428$, G.L.=8, $P=0.0000$.

7.4.2.3. SEGUNDA SESION DE RETENCION

Este análisis se refiere a los datos obtenidos para la segunda latencia de retención obtenida a las 24 horas después de la sesión de adquisición. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. Los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=40.6596$, G.L.=7, $P=0.0000$). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para ver en que pares de grupos se dieron estas diferencias. Los resultados se pueden observar en la tabla 7.2, así como en las figuras 7.2 y 7.3.

El grupo íntegro tuvo diferencias significativas con todos los grupos ($P<0.05$). En tanto el grupo SCH tuvo diferencias con los grupos NEO/AMI-S ($U=9.000$, $P=0.0010$), NEO/SN-S ($U=15.000$, $P=0.0072$) y AMI/SN-S ($U=15.000$, $P=0.0072$). La combinación NEO/AMI-S fue diferente a NEO/SN-S ($U=19.500$, $P=0.0187$), AMI/SN-S ($U=17.000$, $P=0.0111$), NEO/AMI-L ($U=19.000$, $U=0.0056$), NEO/SN-L ($U=9.000$, $P=0.0010$) y AMI/SN-L ($U=11.500$, $P=0.0031$). El grupo NEO/SN-S difirió con NEO/SN-L ($U=13.000$, $P=0.0045$) y AMI/SN-L ($U=1.000$, $P=0.0002$). El grupo AMI/SN-S difirió con el grupo NEO/SN-L ($U=13.000$, $P=0.0045$) y el grupo AMI/SN-L ($U=13.000$, $P=18.000$, $P=0.0235$). Por último el grupo NEO/AMI-L fue diferente al grupo NEO/SN-L ($U=31.000$, $P=0.0455$).

7.4.2.4. EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SOBRE LA MEMORIA DE CORTO PLAZO Y LARGO PLAZO A TRAVES DEL TIEMPO

Se utilizó la prueba de Friedman para ver el efecto del tratamiento farmacológico en las combinaciones NEO y AMI, NEO y SN o AMI y SN en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo. Se obtuvieron los siguientes resultados que sugerían el uso de la prueba W de Wilcoxon : $X_r= 88.5728$, G.L.=15, $P= 0.0000$.

Al realizar la prueba W de Wilcoxon encontramos que se encuentran diferencias significativas en los grupos tratados con lidocaína en la retención a los 30 minutos y 24 horas en las siguientes combinaciones: 1) NEO y AMI ($T=0.000$, $P=0.005$), NEO y SN ($T=7.000$, $P=0.019$), AMI y SN ($T=1.000$, $P=0.0005$). También se encontró diferencias en el grupo implantado en AMI y SN tratado con NaCl ($T=3.000$, $P=0.0005$). En todos estos casos la retención fue mayor a los 30 minutos.

7.4.2.5. ACTIVIDAD MOTORA

El análisis de varianza de parcelas divididas no muestra diferencias significativas para el factor A (tiempo). En el factor B (estructuras y tratamiento) se obtuvo $F=4.03$, $G.L.=7$ y $P<0.001$. La interacción A X B no tuvo diferencias significativas.

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN- S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN-L	AMI y SN-L
mediana	600	17.6	406.35	31.5	35.1	31.4	13.5	18.5
SCH	U=0.000 P=0.0001							
NEO y AMI-S	U=26.500 P=0.0378	U=9.000 P=0.0010						
NEO y SN-S	U=8.500 P=0.0014	U=15.000 P=0.0072	U=19.500 P=0.0187					
AMI y SN-S	U=3.000 P=0.0003	U=15.000 P=0.0072	U=17.000 P=0.0111					
NEO y AMI-L	U=4.000 P=0.0002		U=19.000 P=0.0056					
NEO y SN-L	U=0.000 P=0.0001		U=9.000 P=0.0010	U=13.000 P=0.0045	U=13.000 P=0.0045	U=31.000 P=0.0455		
AMI y SN-L	U=1.000 P=0.0002		U=11.500 P=0.0031	U=20.500 P=0.0387	U=18.000 P=0.0235			

TABLA 7.2: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a las 24 horas. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=40.6595$, $G.L.=7$, $P=0.0000$.



FALTA PAGINA

No. 60

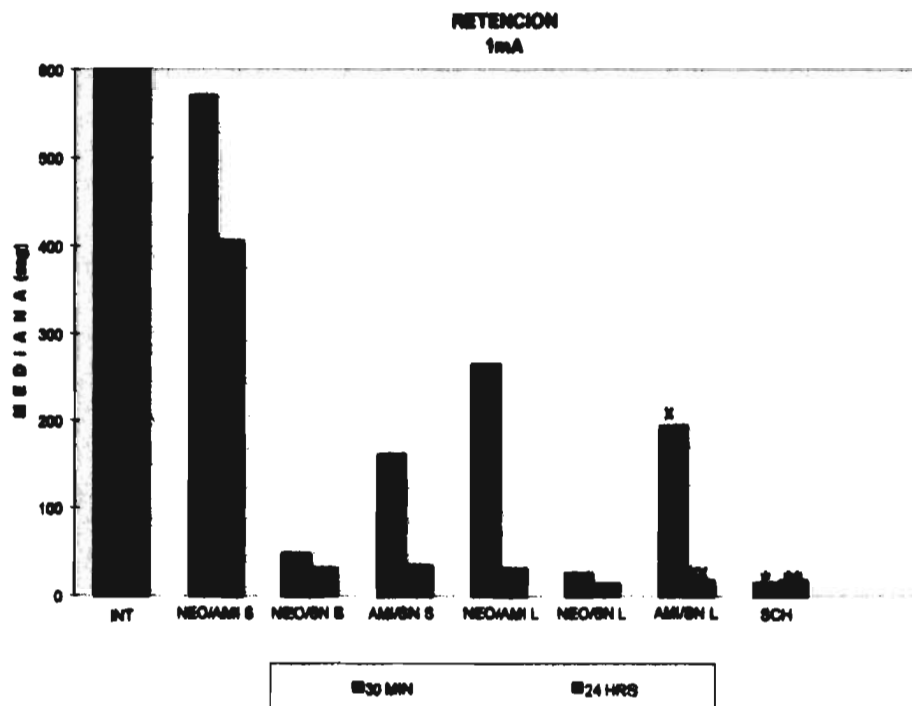


Figura 7.1: Efecto de la administración de lidocaína sobre la retención de la memoria de corto plazo (30 minutos) y la memoria de largo plazo (24 horas) en la prueba de evitación inhibitoria cuando se utilizó un entrenamiento con una intensidad de choque de 1 mA. Las barras claras indican la retención de la MCP y las barras oscuras, indican a su vez la retención de la MLP.

Las abreviaturas son: INT (grupo íntegro que recibió choque eléctrico); NEO/AMI (grupo implantado simultáneamente en el neocórtex y la amígdala); NEO/SN (grupo implantado simultáneamente en neocórtex y sustancia negra); AMI/SN (grupo implantado simultáneamente en la amígdala y la sustancia negra); SCH (grupo íntegro que no recibió choque eléctrico; las letras L (lidocaína) y S (solución salina) van colocadas por abajo del grupo indicando el tratamiento farmacológico recibido.

A los 30 minutos el grupo SCH difirió significativamente con todos los grupos (* $p < 0.05$) excepto con el grupo NEO/SN-L; el grupo AMI/SN-L difirió además con los grupos NEO/AMI-S y el grupo INT (x $p < 0.05$). El grupo NEO/SN-L tuvo diferencias con los grupos NEO/AMI-L, NEO/AMI-S y el grupo INT ($\square p < 0.05$). El grupo NEO/AMI-L difirió solo con el grupo INT ($\blacksquare p < 0.05$). El grupo AMI/SN-S fue diferente a INT y NEO/AMI-S ($\blacklozenge p < 0.05$), NEO/SN-S difirió con NEO/AMI-S y el grupo INT ($\blacktriangle p < 0.05$) y por último el grupo NEO/AMI-S difirió con el grupo INT ($\blacktriangledown p < 0.05$)

Con respecto a la ejecución a las 24 horas el grupo SCH difirió con INT, NEO/AMI-S, NEO/SN-S, AMI/SN-S (** $p < 0.05$), el grupo AMI/SN-L difirió con AMI/SN-S, NEO/SN-S, NEO/AMI-S e INT (xx $p < 0.05$); NEO/SN-L difirió con NEO/AMI-L, NEO/AMI-S, NEO/SN-S, AMI/SN-S e INT ($\square\square p < 0.05$); NEO/AMI-L difirió con NEO/AMI-S e INT ($\blacksquare\square p < 0.05$); AMI/SN-S difirió con NEO/AMI-S e INT ($\blacklozenge\blacklozenge p < 0.05$); NEO/SN-S difirió con NEO/AMI-S e INT ($\blacktriangle\blacktriangle p < 0.05$) y por último el grupo NEO/AMI-S difirió con INT ($\blacktriangledown\blacktriangledown p < 0.05$).

EPECTO DEL TRATAMIENTO EN CADA COMBINACION A TRAVES DEL TIEMPO (1mA)

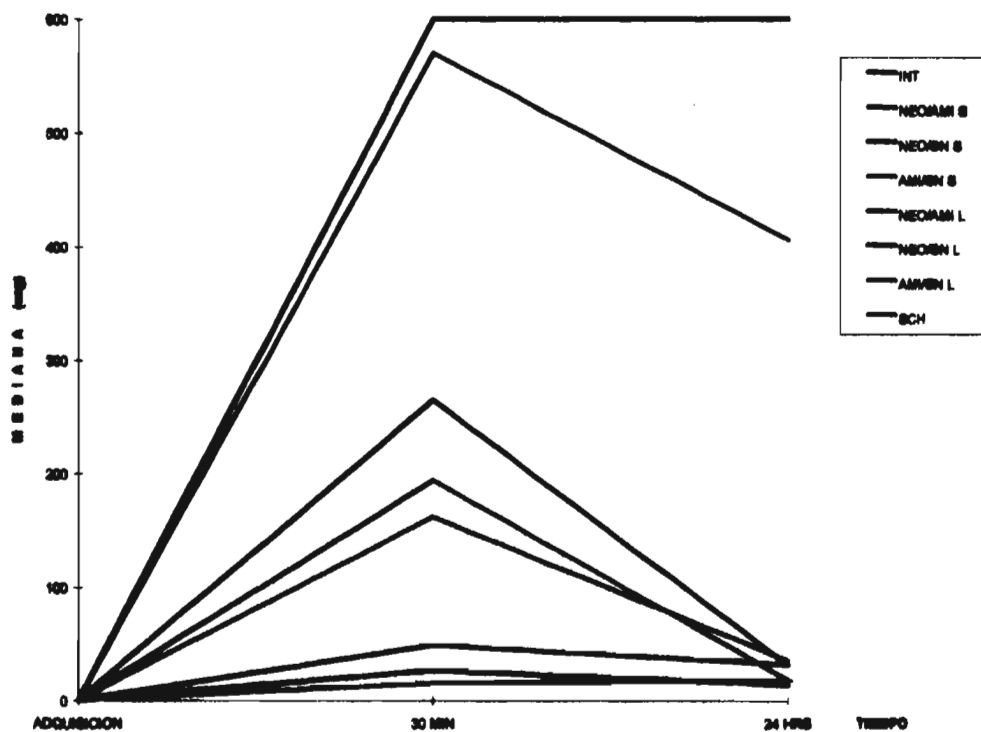
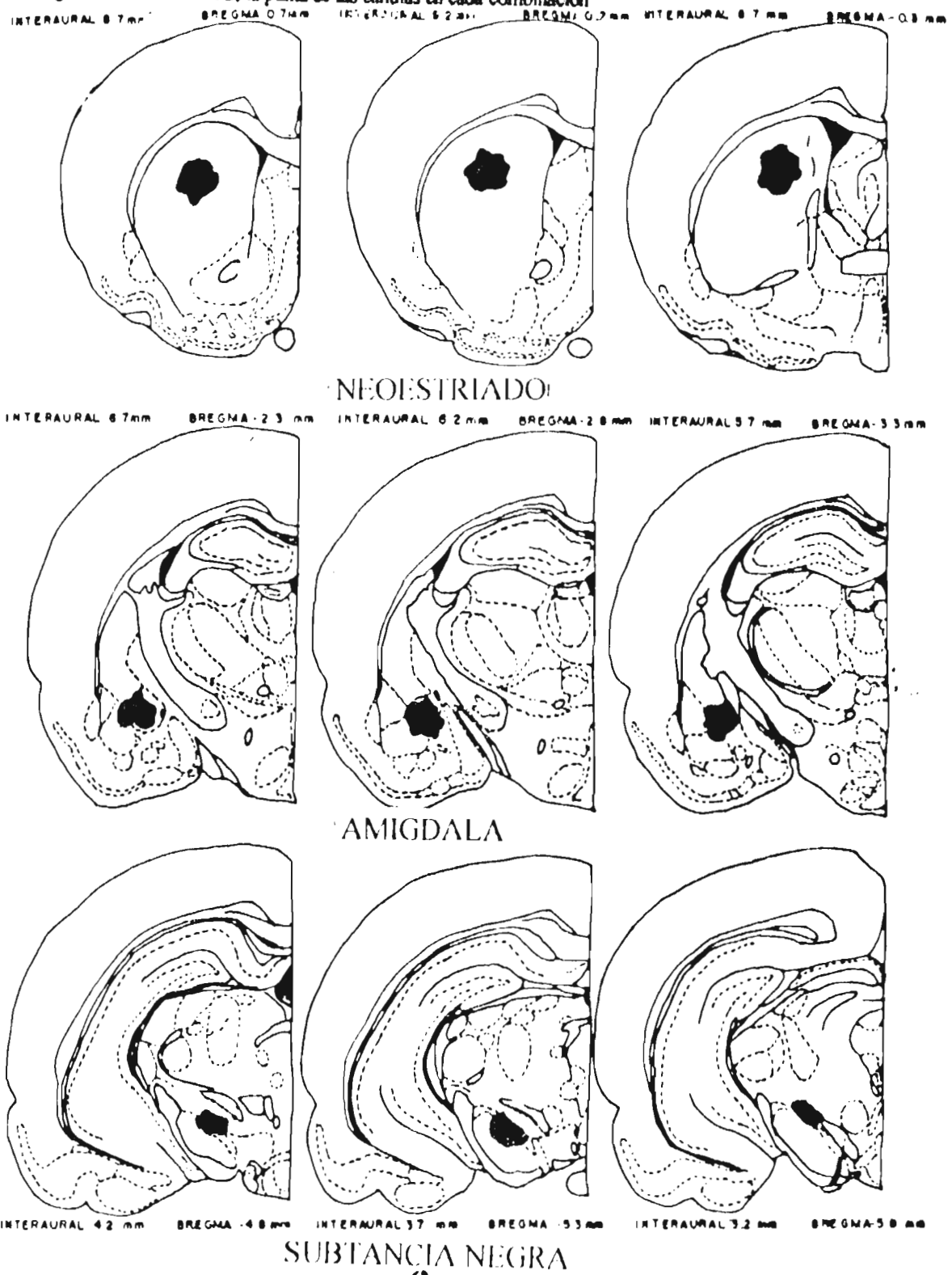


Figura 7.2: Efecto de la administración de lidocaína a través del tiempo en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo en cada estructura, cuando se utiliza una intensidad de entrenamiento de 1 mA. Para cada combinación el valor de la prueba W de Wilcoxon es: AMI/SN-L ($\blacksquare P < 0.01$), NEO/AMI-L ($\blacktriangle P < 0.01$), NEO/SN-L ($\blacklozenge P < 0.05$), AMI/SN-S ($\blacktriangledown P < 0.01$); la latencia de retención a los 30 minutos fue mayor para todos los casos.

Figura 7.3: localización de la punta de las cánulas en cada combinación



7.4.3. RESULTADOS CONDUCTUALES CORRESPONDIENTE A LOS GRUPOS ENTRENADOS CON 6 mA.

7.4.3.1. SESION DE ADQUISICION Y ESCAPE

Estadísticamente no hubo diferencias en la latencia de adquisición ($H=6.3946$, G.L.= 8 y $P=0.4945$) ni en la latencia de escape ($H=4.9129$, G.L.= 7 y $P=0.5550$).

7.4.3.2. PRIMERA SESION DE RETENCION

De los datos obtenidos a los 30 minutos después de la sesión de adquisición se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. En este caso los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=47.8059$, G.L.=7, $P=0.0000$). Esto nos llevó a utilizar la prueba U de Mann-Whitney para ver en que pares de grupos se dieron estas diferencias. Sólo el grupo SCH fue diferente a los grupos: íntegro ($U=0.000$, $P=0.0001$), NEO/AMI-S ($U=0.000$, $P=0.0001$), NEO/SN-S ($U=0.000$, $P=0.0001$), AMI/SN-S ($U=0.000$, $P=0.0002$), NEO/AMI-L ($U=0.000$, $P=0.0001$), NEO/SN-L ($U=0.000$, $P=0.0001$), y AMI/SN-L ($U=0.000$, $P=0.0001$); (figuras 7.4 y 7.5.).

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN-S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN-L	AMI y SN-L
mediana	600	15.1	600	600	600	600	600	600
SCH	U=0.000 P=0.0001							
NEO y AMI-S		U=0.000 P=0.0001						
NEO y SN-S		U=0.000 P=0.0001						
AMI y SN-S		U=0.000 P=0.0002						
NEO y AMI-L		U=0.000 P=0.0001						
NEO y SN-L		U=0.000 P=0.0001						
AMI y SN-L		U=0.000 P=0.0001						

TABLA 7.3 : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a los 30 minutos. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=47.8059$, G.L.=7, $P=0.0000$.

7.4.3.3. SEGUNDA SESION DE RETENCION

A las 24 horas, los grupos fueron estadísticamente diferentes ($H=42.4274$, G.L.=7, $P=0.0000$). Se encontró que el grupo SCH difirió significativamente de los grupos íntegro ($U=0.000$, $P=0.0001$), NEO/AMI-S ($U=0.000$, $P=0.0001$), NEO/SN-S ($U=1.000$, $P=0.0002$), AMI/SN-S ($U=0.000$, $P=0.0002$), NEO/AMI-L ($U=4.000$, $P=0.0004$), NEO/SN-L ($U=1.000$, $P=0.0002$), y AMI/SN-L ($U=8.000$, $P=0.0013$). En tanto, el grupo NEO/AMI-S tuvo diferencias con NEO/AMI-L ($U=21.000$, $P=0.0425$) y NEO/SN-L ($U=10.000$, $P=0.0035$).

Los datos de la retención a las 24 horas se describen en esta matriz.

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN-S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN-L	AMI y SN-L
mediana	600	17.6	600	600	518	468.7	298.5	291.1
SCH	U=0.000 P=0.0001							
NEO y AMI-S		U=0.000 P=0.0001						
NEO y SN-S		U=1.000 P=0.0002						
AMI y SN-S	U=20.000 P=0.0378	U=0.000 P=0.0002						
NEO y AMI-L	U=20.000 P=0.0206	U=4.000 P=0.0004	U=21.000 P=0.0425					
NEO y SN-L	U=10.000 P=0.0021	U=1.000 P=0.0002	U=10.000 P=0.0035					
AMI y SN-L	U=5.000 P=0.0005	U=8.000 P=0.0013	U=6.000 P=0.0012	U=21.500 P=0.0467	U=18.000 P=0.0416			

TABLA 7.4: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la retención a las 24 horas. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis: $H=42.4274$, G.L.=7, $P=0.0000$.

7.4.3.4. EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SOBRE LA MEMORIA DE CORTO PLAZO Y LARGO PLAZO A TRAVES DEL TIEMPO

El uso de la prueba de Friedman para ver el efecto del tratamiento farmacológico en el neocórtico, amígdala o sustancia negra en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo dio los siguientes resultados: $X_r=78.9816$, G.L.=15 y $P=0.0000$.

Al realizar la prueba W de Wilcoxon encontramos que las diferencias en la ejecución de la memoria de corto plazo y de largo plazo en cada uno de los grupos a través del tiempo fue para NEO/SN tratado con lidocaína (T=0.000, P=0.004) y el grupo AMI/SN tratado con lidocaína (T= 0.000, P=0.004); aquí, la latencia de retención fue mayor para la memoria de corto plazo.

7.4.3.5. ACTIVIDAD MOTORA

Se realizó análisis de varianza de parcelas divididas. Para el factor A (tiempo) se obtuvo F=6.77, G.L.= 1 y P=0.010. Con respecto al factor B (estructura y tratamiento) se obtuvo: F=4.67, G.L.=7 y P<0.001. La interacción A X B no tuvo diferencias significativas.

Para graficar el factor A tenemos la siguiente tabla usando Tukery 5%.

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN-S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN- L	AMI y SN-L
media	3729.1	4927	4018	4953	4287.25	3709.333	4548.667	3852.111
SCH	p<0.05							
NEO y AMI-S								
NEO y AMI-L		p<0.05						
NEO y SN-L								
AMI y SN-L								

TABLA 7.5: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la actividad motora a los 30 minutos. Solo se consideran los datos que muestran diferencias significativas.

A las 24 horas la actividad motora fue la siguiente:

Grupos	INT	SCH	NEO y AMI-S	NEO y SN-S	AMI y SN-S	NEO y AMI-L	NEO y SN-L	AMI y SN-L
media	3761.4	4487.5	3686.111	3999.778	3866.125	3901.667	4023.556	3334.778
SCH								
NEO y AMI-S								
NEO y AMI-L								
NEO y SN-L								
AMI y SN-L		p<0.05						

TABLA 7.6: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar la actividad motora a los 30 minutos. Solo se consideran los datos que muestran diferencias significativas.

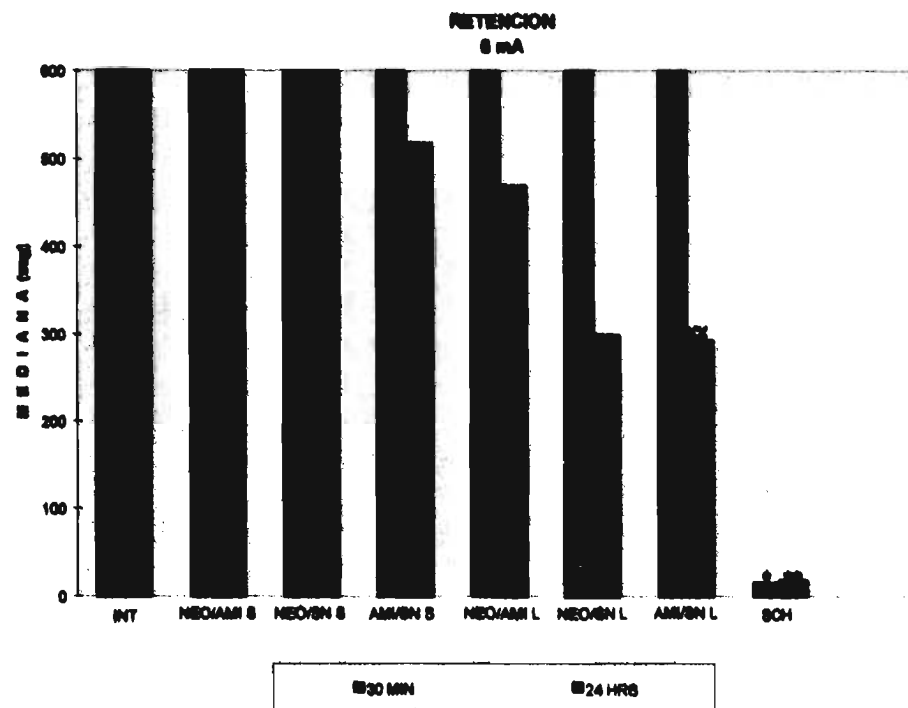


Figura 7.4: Efecto de la administración de lidocaína sobre la retención de la memoria de corto plazo (30 minutos) y la memoria de largo plazo (24 horas) en la prueba de evitación inhibitoria cuando se utilizó un entrenamiento con una intensidad de choque de 6 mA. Las barras claras indican la retención de la MCP y las barras oscuras indican la retención de la MLP.

Las abreviaturas son las mismas que en la figura 7.2

A los 30 minutos el grupo SCH difirió significativamente con todos los grupos (* $p < 0.001$)

Con respecto a la ejecución a las 24 horas el grupo SCH difirió nuevamente con todos los grupos

(** $p < 0.01$), el grupo AMI/SN-L difirió con AMI/SN-S, NEO/SN-S, NEO/AMI-S e INT (xx $p < 0.05$);

NEO/SN-L difirió con NEO/AMI-S e INT (□ $p < 0.05$); NEO/AMI-L difirió con NEO/AMI-S e INT (■

■ $p < 0.05$).

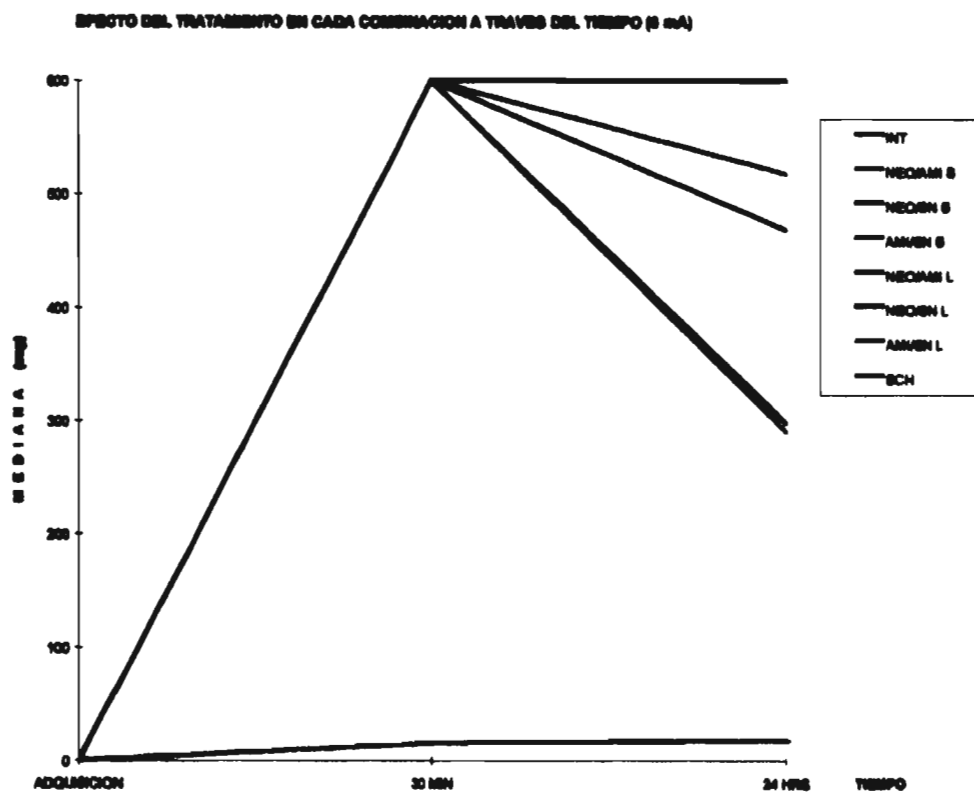


Figura 7.5: Efecto de la administración de lidocaína a través del tiempo en la retención de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo en cada estructura, cuando se utiliza una intensidad de entrenamiento de 6 mA. Para cada combinación el valor de la prueba W de Wilcoxon es: AML/SN-L ($\blacksquare P < 0.01$), NEO/SN-L ($\blacklozenge P < 0.01$).

DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos en el experimento1 podemos decir que el procesamiento de la memoria de corto plazo sigue un curso diferente al presentado en la memoria de largo plazo cuando un animal es entrenado con intensidades de choque eléctrico bajo (1 mA). Esto se apoya en el hecho de que la medición de la MCP no sufre deterioro ante el tratamiento farmacológico con lidocaína sobre la actividad funcional del neocórtex, la amígdala, la sustancia negra o la corteza parietal; en tanto, la memoria de largo plazo está importantemente deteriorada a las 24 horas cuando se inactivan las mismas estructuras a excepción de la corteza parietal; esto supone el deterioro de algún proceso intrínseco a cada estructura que contribuye a la formación de la MLP.

Podríamos pensar que la falta de efecto de la inactivación funcional de estas estructuras sobre la memoria de corto plazo se debe a que probablemente:

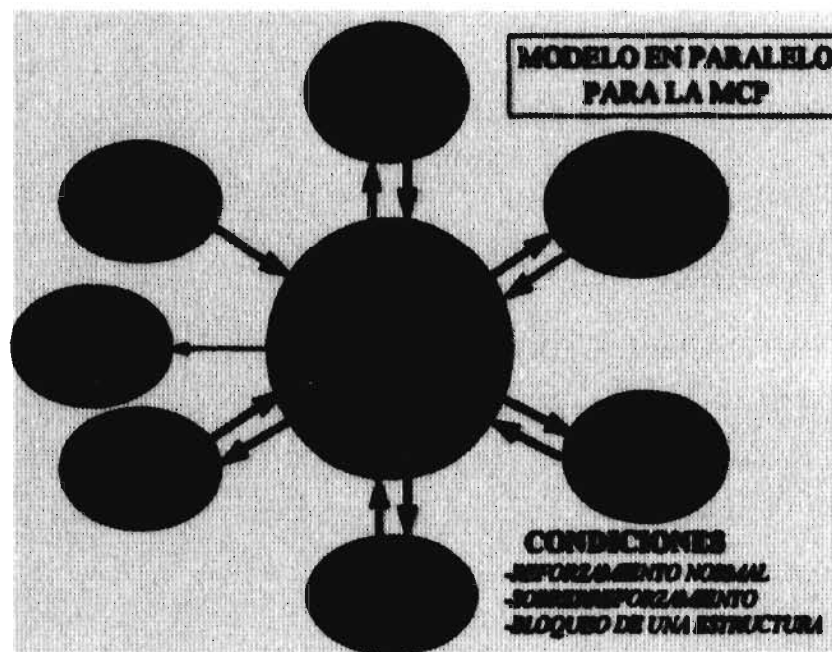
- a) Estas estructuras no participan en la formación de este tipo de memoria.
- b) Se está dando un procesamiento en paralelo de la información y que la ausencia funcional de alguna de estas estructuras no crea déficit en la MCP.
- c) Como tercera posibilidad es que el tratamiento administrado en cada estructura interfiera con la actividad motora del sujeto y no se pueda ejecutar la conducta.

Esta última posibilidad se descarta, ya que no existen diferencias significativas entre los grupos controles y experimentales entrenados con 1 mA cuando la conducta motora es medida a los 30 minutos o las 24 horas. Esto indica que los sujetos pueden realizar movimiento y por lo tanto ejecutar libremente la conducta.

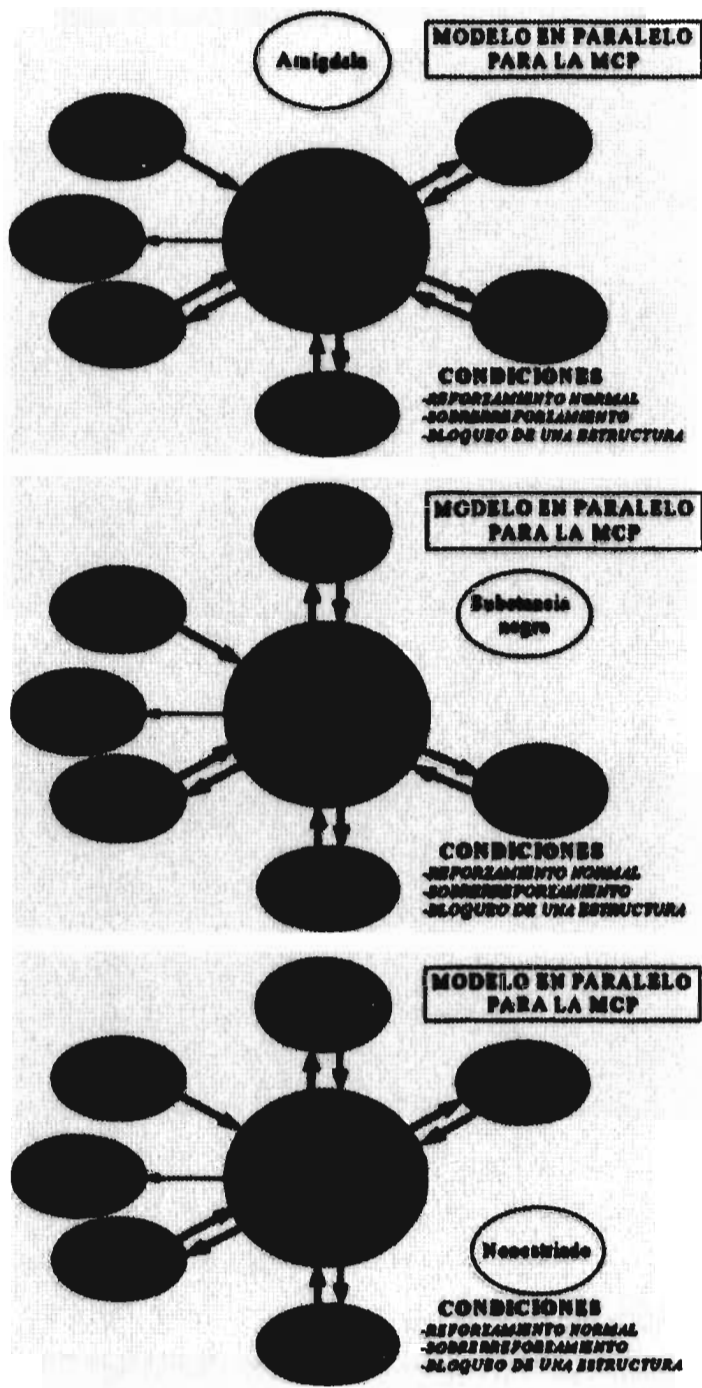
Para poder explicar la falta de efecto del tratamiento amnésico sobre la memoria de corto plazo retomaremos el postulado que establece que la memoria es distribuida y localizada; el primer caso significa que no puede existir un único centro de memoria, y que varias partes del sistema nervioso participan en la representación de un evento, en tanto que el segundo significa que la representación de un evento involucra un número limitado de sistemas y vías cerebrales, y que cada parte contribuye en forma diferente a la representación (Squire, 1987). Aunque este principio apoya principalmente la formación de la MLP también podría aplicarse a la MCP. Se pensaría como propuesta, que se está llevando a cabo una relación

funcional de estas estructuras en un sistema en paralelo, donde la interferencia funcional de alguna de ellas no es suficiente para producir amnesia (Prado-Alcalá, 1995).

Al igual que la memoria de trabajo, la MCP podría tener una colección de capacidades temporales intrínsecas a los subsistemas de procesamiento de información distribuidas en varios sistemas cognitivos (Klapp, Marshburn y Lester, 1983) que contribuyen a que se mantenga la respuesta a pesar de la ausencia de una estructura. En base a esto podríamos proponer el siguiente modelo que ayude a explicar la falta de amnesia en cualquiera de las tres estructuras bloqueadas funcionalmente.



Como se puede observar, se necesitaría la participación de un sistema probablemente representado por la corteza que module la entrada de la información a estructuras críticas relacionadas con el mantenimiento temporal de la información. Cuando se presente la situación de que alguna estructura no pueda participar activamente, las conexiones funcionales intrínsecas en paralelo podrían suplir esta carencia y la MCP se conserva.



Como se observa, probablemente ésta es la relación funcional en paralelo mantenida por las tres estructuras lo que evita el déficit de memoria de corto plazo. Es necesario aclarar que el

mismo modelo sería aplicable cuando los animales son entrenados con 6 mA. Ahora el objetivo es aclarar cuál es el mecanismo y la estructura involucrada en esta organización.

Estudios que involucran la porción anteroventral de la corteza temporal inferior (IT) de monos proponen la existencia de un paralelismo en el procesamiento de información en la tarea de apareamiento a la muestra. Aquí se observan dos mecanismos intrínsecos que operan en paralelo para mediar la MCP; uno de ellos es el mecanismo de supresión o de filtro adaptativo que se manifiesta cuando un estímulo se repite. Como resultado el registro de la actividad de una población neuronal es más grande para el estímulo que difiere del visto en el pasado inmediato, y se suprime cuando el estímulo es el mismo. El segundo mecanismo, el de mejoramiento, el cual se involucra en el uso de la memoria activa o de trabajo la cual está atenta a buscar un objeto en particular que se ha presentado en un tiempo pasado. En este caso las neuronas de la corteza IT pueden ser programadas para dar una respuesta potenciada al estímulo esperado. Esta actividad también se presenta en la corteza prefrontal (Miller, Li & Desimone, 1993; Miller & Desimone 1994). En este caso se consideran sistemas o vías neuronales independientes en vez de estructuras íntegras, lo cual hace que el enfoque de paralelismo sea muy importante en el procesamiento de la MCP. Después de un corto tiempo posterior a la adquisición, el almacenamiento de la información está atada a un sistema particular de procesamiento usado para analizar la información entrante y que puede involucrar la actividad reverberatoria de sistemas neurales (Zipser, Kehoe, Littlewort y Fuster, 1993).

Hebb, en 1949, sostiene que los circuitos reverberatorios procesan la información en forma temporal y que estos son los responsables de la MCP. Algunas pruebas de que la estimulación produce una reverberación pasajera de la actividad neural ha sido obtenida en registros de la actividad neuronal a través de microelectrodos múltiples implantados en el tálamo de gato, reportándose la aparición de pautas recurrentes de descarga unitaria después de la estimulación sensorial, que fueron interpretadas como testimonios de circulación de una representación del estímulo a través de una red neural respondiente (Verzeano y Negishi, 1960). En otro experimento en el que se estudió la actividad eléctrica de secciones corticales que fueron aisladas neuralmente del resto del cerebro, pero con suministro sanguíneo intacto, se observó que presentaban una disminución paulatina de la actividad

eléctrica espontánea. Sin embargo se observó que un solo tren de estímulos eléctricos puede iniciar "estallidos" de actividad eléctrica en esas secciones, las cuáles duran alrededor de 30 minutos o más. Tales estallidos pueden ser bloqueados por interferencia eléctrica masiva ulterior. Lo que pareció importante fue que dicha actividad es más fácil de producir cuando se repite el estímulo. Esta actividad a manera de estallidos parece implicar circuitos reverberatorios (Burns, 1954). La existencia de un periodo durante el cual la perturbación del sistema nervioso interfiere con el registro de la memoria ha sido ampliamente considerada, y se ha sugerido que la actividad reverberatoria sostiene la representación de una experiencia hasta que se realiza el almacenamiento estructural (Gomulicki, 1953), por tanto se establece que en la MCP no hay cambios físicos o estructurales.

Las consecuencias de la excitación de numerosas neuronas de una red interconectada extensamente favorece que las células que responden inicialmente tengan acceso a cierto número de vías neurales, una proporción de las cuáles son de reingreso y forman circuitos cerrados en torno de los cuáles podría circular un impulso. El tiempo de circulación depende del número de sinápsis, longitud de la vía y del tiempo de transmisión a través de las fibras participantes. La actividad o inhibición sostenidas constituyen un prerequisite para el almacenamiento permanente de la información; además el efecto de reverberación debe ser en las células que median la circulación de la actividad. Estas células y aquellas a las que inhiben son seleccionadas como el único conjunto de neuronas que podrían servir para almacenar una representación de la configuración del estímulo aferente original. Las múltiples vías reentrantes existen indudablemente en paralelo, y pueden ser impulsadas a entrar en acción en momentos diferentes; sin embargo todas las células que no pertenecen a ninguna de tales vías ni reciben la influencia de éstas, parecerían estar excluidas de la participación en el proceso de almacenamiento (John, 1973).

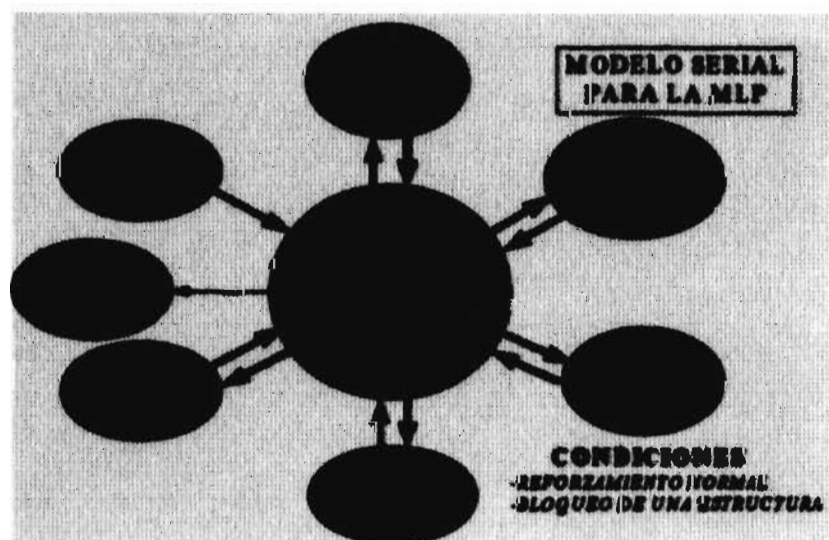
Un mecanismo que ha cobrado mucha importancia es la facilitación presináptica, debida a un aumento en el influjo de Ca^{++} . En estos la serotonina actúa a través de la fosforilación de proteínas dependientes de AMPc para cerrar una clase de canales de K, alargando el potencial de acción y permitiendo que el influjo de Ca^{++} persista por largos periodos de tiempo. Por tanto la regulación de la concentración de Ca^{++} libre en la terminal presináptica es la base de una variedad de mecanismos que dan plasticidad a la sinápsis química. Estos

cambios son de corto plazo y dura minutos y horas, mientras que los cambios a largo plazo persisten por días, semanas, meses o más tiempo. Parece que estos cambios a largo plazo en adición a las alteraciones del influxo de Ca^{++} y su liberación las sinápsis preexistentes, requiere de crecimiento y aumento en el número de sinápsis (Kandel, 1995). De acuerdo a esto, se debe incluir al hipocampo como una estructura esencial por su elevada plasticidad. La potenciación de largo plazo (LTP) es una facilitación estable de potenciales sinápticos después de una actividad sináptica de alta frecuencia. Esto hace que esta estructura sea un candidato muy importante en el mecanismo de consolidación de la memoria. La inducción del LTP se acompaña de modificaciones estructurales postsinápticas (Lee, Schottler, Oliver y Lynch, 1980) y se relaciona con el influxo de Ca^{++} a través de los receptores NMDA y receptores AMPA. Aunque la LTP tiene poco efecto en las corrientes establecidas en el receptor NMDA, incrementa selectivamente las corrientes llevadas a cabo en el receptor AMPA (Lynch, Kesler, Arai y Larson, 1990).

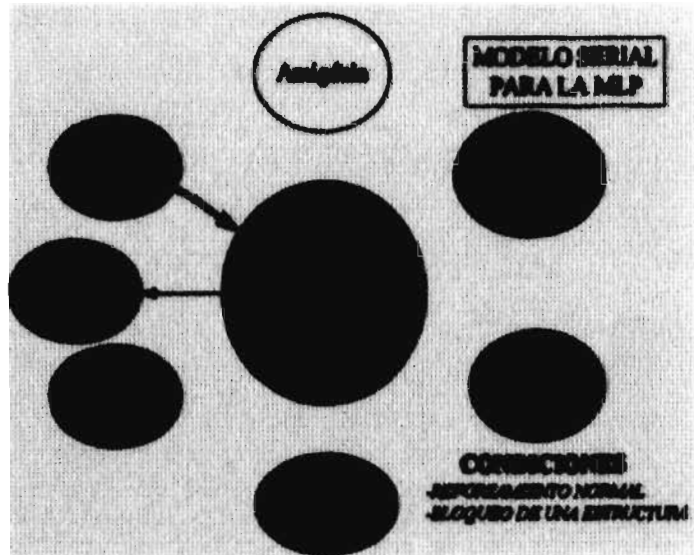
Ahora con respecto al déficit observado en la memoria de largo plazo podemos decir que la interferencia en la actividad funcional del neocórtex, la amígdala o la sustancia negra interfiere con el proceso que consolida esta memoria a partir de la memoria de corto plazo. A diferencia del procesamiento de información en paralelo llevado a cabo en la memoria de corto plazo, en la MLP se lleva a cabo un procesamiento en serie de la información cuando los animales son entrenados con intensidades relativamente bajas de entrenamiento (Prado-Alcalá, 1995). La explicación de que la interferencia sobre alguna de estas tres estructuras produce amnesia puede ser que se interfiera con la actividad neural normal relacionada con el proceso de almacenamiento de la memoria o la posibilidad de que esa área sea una zona efectiva moduladora para ese mismo almacenamiento (Gold et al., 1973; Gold et al., 1975). Aquí se indica que estas estructuras son esenciales para la formación de la memoria y que la interferencia con alguna de ellas produce amnesia cuando se valora la memoria a las 24 horas (Pérez Ruiz y Prado-Alcalá, 1989; Parent y McGaugh, 1994; Cobos-Zapián et al., 1996). Aquí se estaría hablando de la participación activa de cada una de estas estructuras en la contribución de atributos especiales para el establecimiento de la memoria a largo plazo (Kesner, 1992) y estos serían la memoria motora (neocórtex), motivacional (sustancia negra) y emocional (amígdala). Por tanto, se puede decir que estas estructuras están

interconectadas funcionalmente en serie para la expresión de atributos específicos en un aprendizaje (Salado-Castillo, comunicación personal) lo que hace que ante una organización de este tipo, la memoria es lábil.

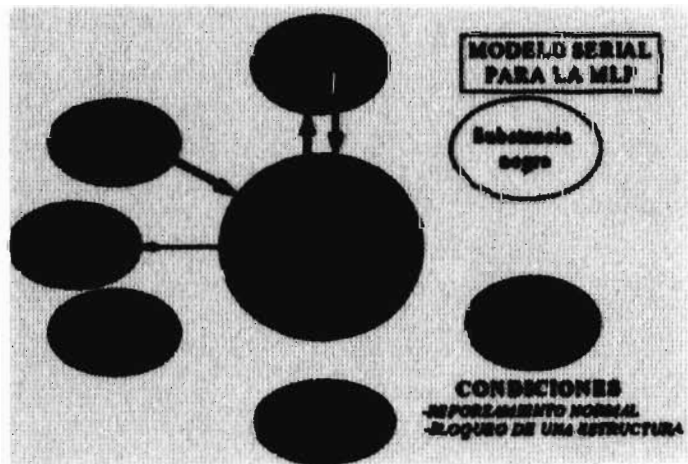
Es necesario recalcar que aunque la amnesia presentada después de inactivar cada una de las estructuras no fue total, esto puede dar lugar a pensar que la lesión reversible en alguna de estas estructuras da origen a un sistema secundario que aumenta la tasa de retención pero no puede compensar esa tasa a un nivel igual que cuando la estructura estaba íntegra. Esto indicaría que la estructura en cuestión induce una especie de cambio funcional en este sistema secundario durante el entrenamiento o juega un papel permisivo que permite que éste sistema secundario pueda mantener, sólo, la respuesta (Kim y Davis, 1993). Esto es consistente con la idea de que la amígdala (u otra estructura) puede modular el procesamiento de la MLP que ocurre en algún otro lugar fuera de la amígdala. ¿Cual es ese sistema? Puede ser alguno que proyecte a los mismos circuitos a los cuáles proyectaba esta estructura. A partir de esto se podría proponer otro modelo de procesamiento de la información exclusivamente para este tipo de memoria y tratar de inferir que probablemente la corteza sea nuevamente la encargada de organizar a las demás estructuras como se muestra en la siguiente figura.

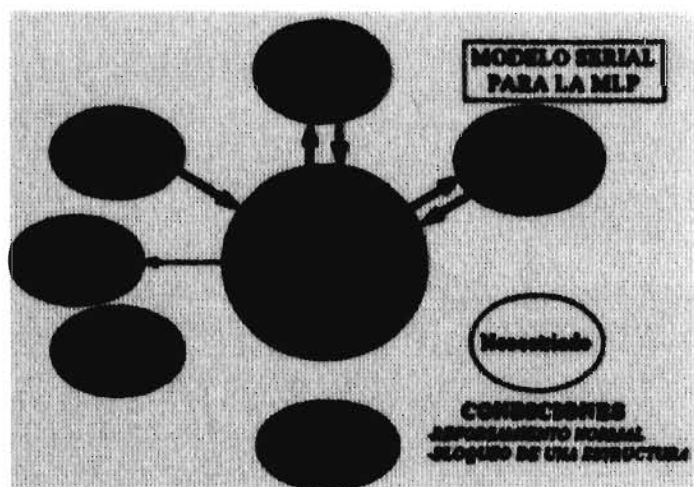


Este sería el modelo funcional de procesamiento en serie de la información en donde el bloqueo de alguna de las tres estructuras produce amnesia.



Este caso indica que el bloqueo funcional de la amígdala produce déficit en el establecimiento de la MLP. Este modelo puede ser aplicable para el neocórtex y la sustancia negra en la página siguiente.





Se puede proponer que cuando la información fluye hacia una estructura funcionalmente bloqueada, el procesamiento se detiene y no se da lugar a la consolidación de la memoria de largo plazo.

Cuando los animales fueron sometidos a un sobrerreforzamiento (choque eléctrico de 6 mA) el déficit observado en la MLP desapareció y esto da pauta a pensar que con esta intensidad hubo una reorganización en el procesamiento de la información. Los mecanismos responsables de la falta de efecto cuando se usan niveles altos de entrenamiento pueden ser consecuencia de un reordenamiento de la información en diferentes estructuras cerebrales (es decir, existe un reordenamiento funcional en paralelo) (Cobos-Zapalaín et al., 1996), así como de sistemas periféricos tales como la liberación de adrenalina a partir de la médula adrenal, los cuales se ha demostrado que modulan también el almacenamiento de la memoria a nivel cerebral (McGaugh, 1989).

La forma en que se seleccionan los recuerdos para ser almacenados podría tener fundamento en que sólo son almacenadas aquellas memorias que pueden excitar un número importante de neuronas, en condiciones que permitan que la actividad persista durante el periodo necesario para que tenga lugar la consolidación. Esto permite suponer que existe un umbral de almacenamiento al cual la interferencia de la actividad en una estructura no sea suficiente para producir amnesia. En un estudio previo en donde se utilizaron ratas entrenadas con 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 o 3.0 mA se encontró efecto amnésico con tratamiento anticolinérgico a intensidades de 2.5, 2.6 y 2.7; a partir de 2.8 el efecto amnésico desapareció cuando se mide la retención a las 24 horas (Cruz-Morales et al., 1992). Esto parece indicar que el

aprendizaje puede seguir un patrón de todo o nada y que hay un paso crítico entre la memoria de corto plazo y de largo plazo. En pollos se ha utilizado también una prueba de prevención pasiva, donde se ha tratado de encontrar una explicación a la formación de la memoria de corto plazo. En estos estudios se sugiere que al menos dos estados de memoria de corto plazo preceden a la memoria de largo plazo donde la consolidación de la memoria depende de la síntesis de proteínas. La tetanización neuronal postetánica es postulada para estos estadios tempranos. El mantenimiento del segundo de estos estadios involucra un periodo prolongado de hiperpolarización llevando a cabo el inicio de fosforilación de proteínas. Por tanto un mecanismo disparador de la consolidación de la memoria de largo plazo existe en ese estadio, el cual puede involucrar la liberación de noradrenalina que conduce a la estimulación de procesos intracelulares dependientes de AMPc. (Ng et al., 1992). Por tanto, nuevamente, la memoria de corto plazo no involucra cambios físicos, pero la memoria de largo plazo involucra una serie de cambios relativamente permanentes de la eficiencia sináptica (Hebb, 1949). Se puede pensar que la memoria de largo plazo depende la intensidad del estímulo aversivo. Asimismo en pollos se ha establecido que un estímulo débil es difícil que forme la memoria intermedia y subsecuentemente la memoria de largo plazo (Crowe et al., 1989). La MLP involucra por tanto una aumento de la actividad metabólica.

Los resultados obtenidos en el presente experimento permiten apoyar resultados obtenidos en otros experimentos en los cuales deteriora la MLP pero no la MCP en las tareas de evitación inhibitoria, laberinto acuático y tarea de recompensa alternante (Nagahara & McGaugh, 1992). Asimismo el uso de Dextrorfan (antagonista NMDA no competitivo) tiene efectos al bloquear el establecimiento de la MLP pero no en la MCP (Sierocinska, Nikolaev, Danysz & Kaczmarek, 1991).

Se ha establecido que el sobreentrenamiento previo a la lesión cerebral también tiene un efecto protector si se compara con grupos de animales entrenados normalmente. En un estudio hecho por Markowitsch usando sobreentrenamiento previo a la lesión serial de la corteza, hipocampo y tálamo, indica la transferencia de la información a otras estructuras que no fueron lesionadas. (Markowitsch, Kessler & Streicher, 1985). Una vez que la estructura no es esencial para el almacenamiento de información, ésta no es crítica para el procesamiento posterior. No se excluyen mecanismos de reorganización después de la

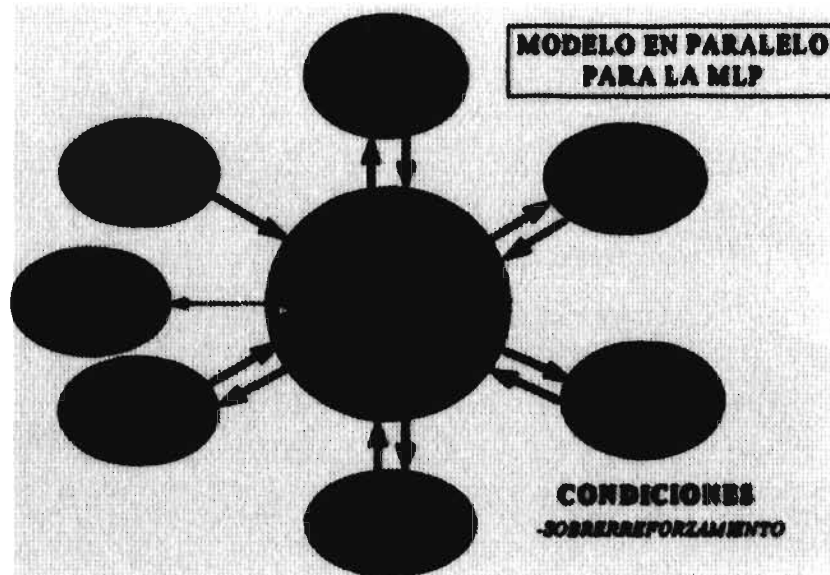
lesión. Los datos sugieren que el sobreentrenamiento conduce a un patrón de distribución amplia de la actividad relacionada a la tarea por todo el cerebro. Esto indica una considerable plasticidad y un alto grado de compensación funcional.

Lesiones con ácido iboténico del estriado dorsal antes del entrenamiento de la tarea de apareamiento a la muestra retarda la adquisición de la tarea, pero sin embargo con más entrenamientos, estas ratas alcanzan un nivel similar de ejecución asintótica de las ratas control.(Dobrossy, Svendsen & Dunnett, 1995)

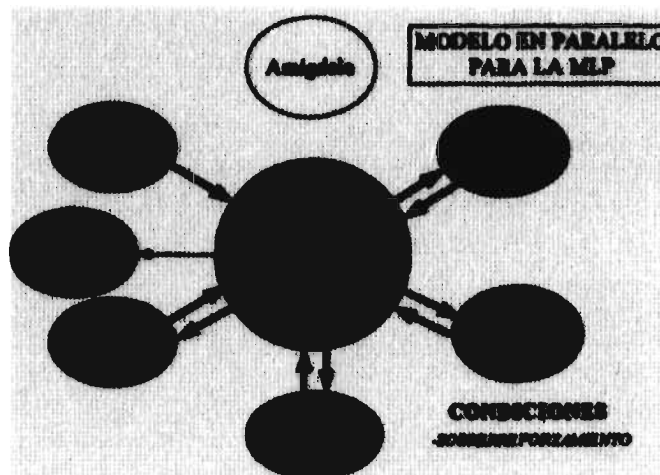
El grupo implantado en la sustancia negra tratado con lidocaína sugiere que por lo menos esta estructura sí es esencial para la MCP, pero al no diferir significativamente de su respectivo grupo control indica que el déficit parcial observado con respecto al grupo íntegro está siendo suplantado por otras estructuras en un circuito en paralelo. Por otro lado, se puede afirmar que el neostriado y la amígdala no intervienen en el proceso de la memoria de corto plazo, ya que a pesar de que su actividad fue deteriorada por la inyección con lidocaína, no se observan deficiencias en la ejecución de la tarea, al medirse 30 minutos después del entrenamiento. Se cumple la premisa observada en otros experimentos en los que diversos tratamientos interfieren con el establecimiento de la memoria de largo plazo y respetan la memoria de corto plazo (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989; Zola-Morgan y Squire, 1990; Sierocinaka et al., 1991; Nagahara y McGaugh, 1992; Alvarez, Zola-Morgan y Squire, 1994).

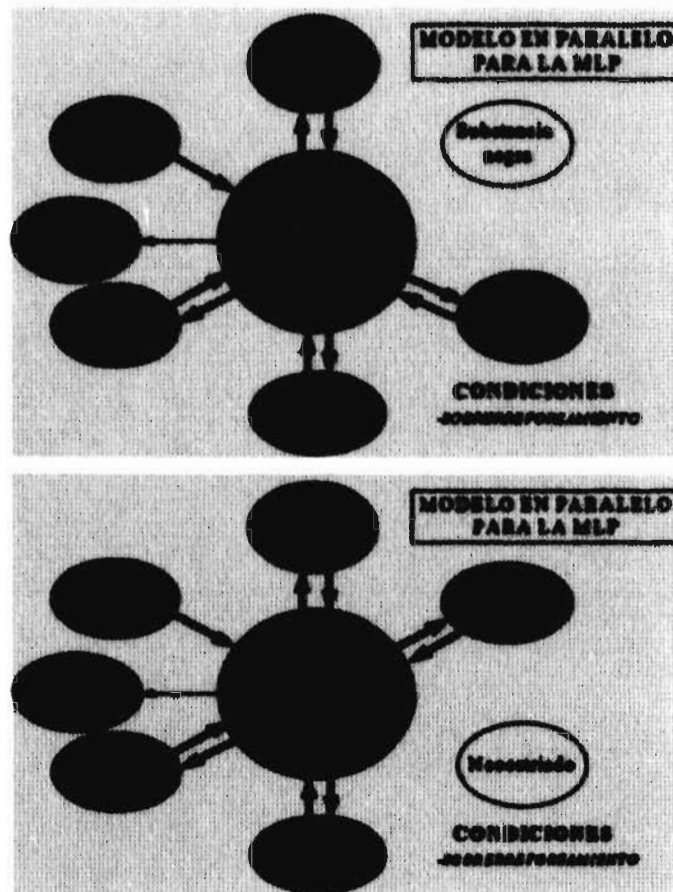
El modelo que explicaría la reorganización de la memoria durante el sobreentrenamiento sería el siguiente.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

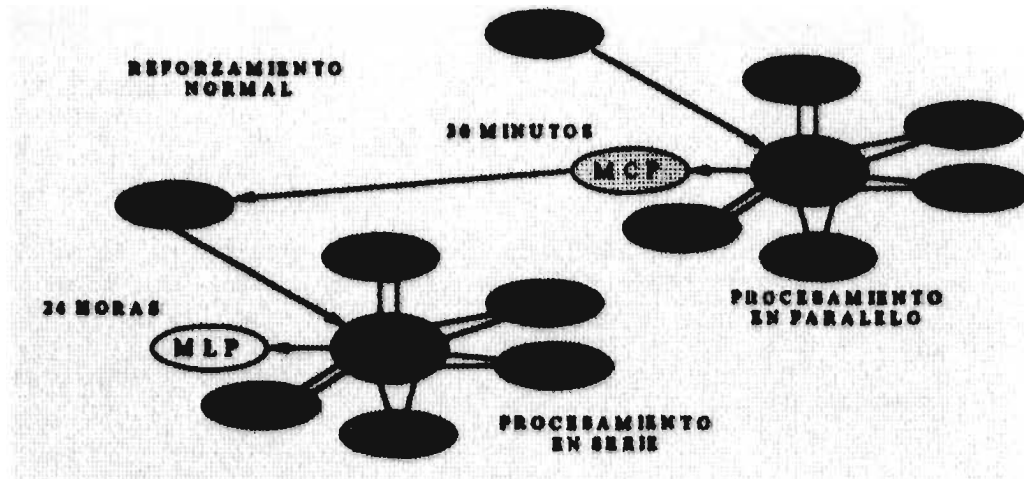


Esta organización justificaría la falta de efecto del tratamiento amnésico sobre una estructura en el establecimiento de la memoria de largo plazo y se presentaría cualquiera de las tres condiciones de la página siguiente:

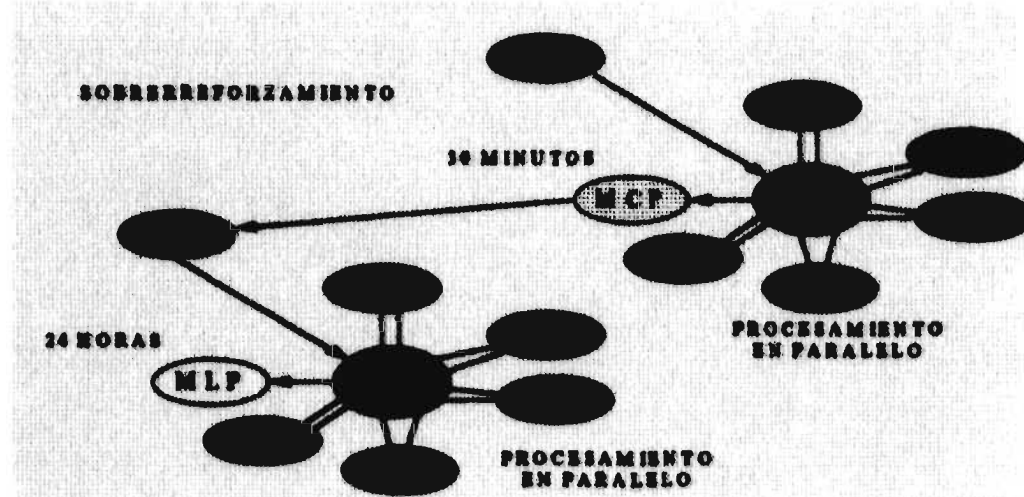




En otro punto de vista que asume que la información se procesa en forma seriada, significa que la memoria de largo plazo necesita sobrepasar exitosamente la memoria de corto plazo (Sarter, y Markowitsch, 1985), es decir, estos sistemas operan serialmente, y que la MLP depende de la MCP. Si colocamos los dos sistemas obtenemos los siguientes modelos:



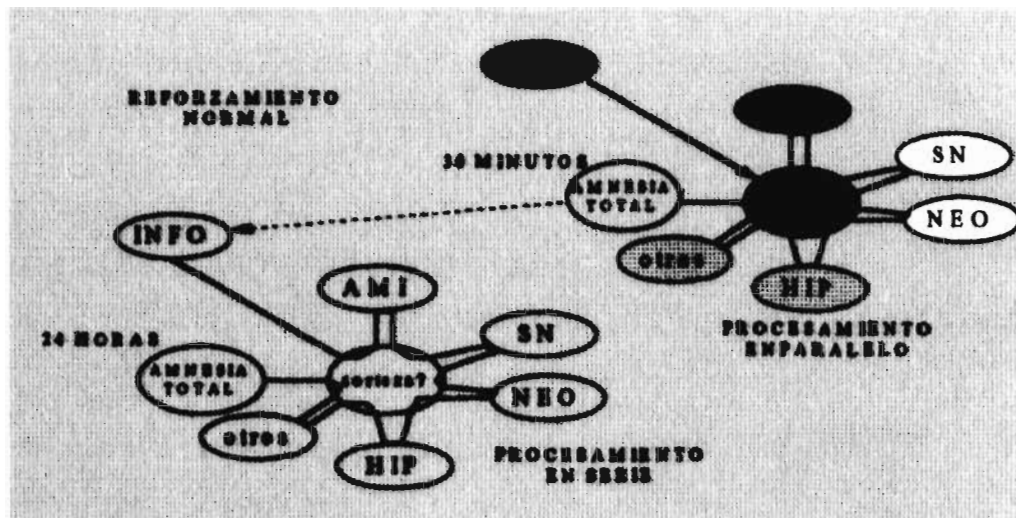
y en condiciones de sobrerreforzamiento tenemos:



El procesamiento de la información debe sobrepasar exitosamente la MCP y para iniciar el procesamiento en serie o paralelo para la consolidación de la MLP.

Para la siguiente discusión utilizaremos estos modelos para explicar los resultados obtenidos en los animales implantados bilateralmente en las diferentes combinaciones entre el neocórtex, la amígdala o la sustancia negra y que fueron entrenados con una intensidad de choque de 1 mA. En la única combinación donde hubo un efecto amnésico total a los 30 minutos fue en NEO/SN tratado con lidocaína. Esto se corrobora porque fue el único grupo que no tuvo diferencias significativas con el grupo SCH pero sí en forma significativa con los demás grupos. En las combinaciones NEO/AMI-S, NEO/SN-S, AMI/SN-S, NEO/AMI-L y AMI/SN-L el efecto

amnésico es parcial, ya que existen diferencias significativas tanto con el grupo INT como con SCH.

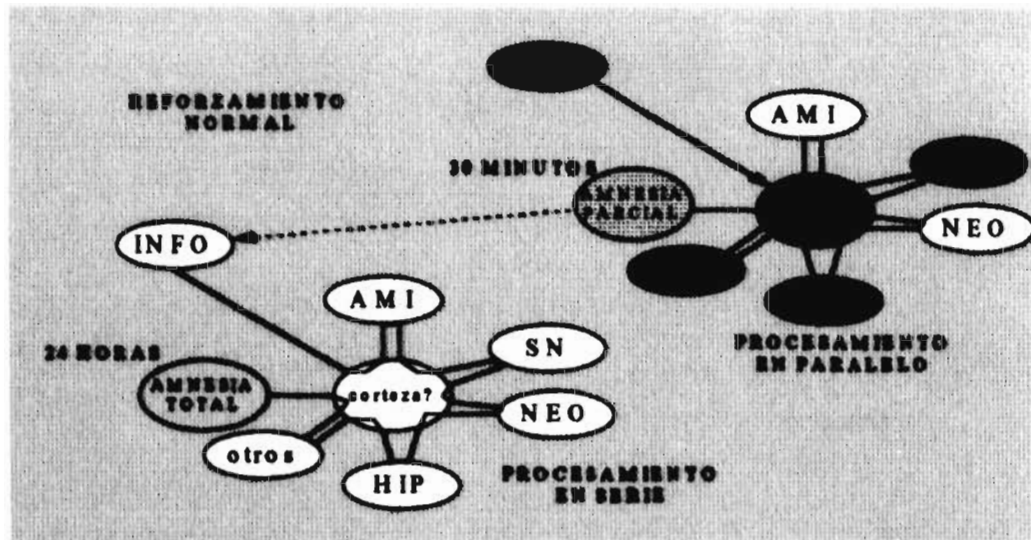


De color verde se indican las estructuras que estarían participando en el procesamiento de la información y en blanco serían las estructuras que están bloqueadas funcionalmente. Esto provoca déficit total de la MCP y la MLP. Para encontrar la explicación del efecto amnésico observado en la combinación neostriado-substancia negra con 1 mA podemos citar a Shultz y cols. (1993), quienes han encontrado que muchas de las neuronas de la vía estriatonigral responden modificando su actividad cuando el animal es expuesto a un estímulo novedoso y atractivo, especialmente durante los estados de recompensa en condicionamiento operante y tareas espaciales de respuesta retardada. Ellos sugieren que estas neuronas señalan el valor del estímulo ambiental y su actividad contribuye al aprendizaje de una conducta por señales motivacionales y reforzadoras. Las neuronas en los grupos celulares A8, A9 y A10 presentan propiedades similares, sugiriendo que ésta actividad no es exclusiva de sistema límbico sino también de las neuronas nigroestriatales que inervan el núcleo caudado y putámen (Schultz, Apicella y Ljungberg, 1993). Las neuronas dopaminérgicas responden a estímulos sensoriales externos o de recompensa sólo durante los estadios tempranos del aprendizaje de una tarea motora (Kimura, 1995), lo que pudiera explicar en nuestro experimento al efecto amnésico cuando se bloquean la SN y el NEO simultáneamente. Los dos mecanismos básicos de los ganglios basales relacionados con el aprendizaje de una conducta de recompensa son: 1) Las neuronas que se activan tónicamente en el estriado

(probablemente colinérgicas) no responden a estímulos novedosos. El cambio de la actividad de estas neuronas se va adquiriendo conforme se van dando las sesiones de entrenamiento al estímulo novedoso y recompensa. Una vez que se ha adquirido la respuesta al estímulo condicionante, esta respuesta se mantiene aún con condicionamientos prolongados, cuando la conducta ha sido totalmente automatizada. 2) Por otro lado la respuesta de las neuronas dopaminérgicas es principalmente al estímulo novedoso y su actividad disminuye progresivamente conforme se adquiere la tarea.

Lo que es totalmente interesante es ese incremento transitorio en la frecuencia de disparo de neuronas dopaminérgicas, desaparecen gradualmente tan pronto el animal llega a ser sobreentrenado, por lo tanto esa ejecución llega a ser automática y los tiempos de reacción llegan a ser cortos y constantes (Schultz, Apicella y Ljungberg, 1993). Este decremento en la respuesta después del sobreentrenamiento es interpretado como un paralelismo en la disminución de la atención del animal al estímulo condicionante tan pronto la tarea llega a ser una referencia temporal para la ejecución de la conducta motora (Kimura, 1995).

Con respecto a las combinaciones NEO/AMI-S, NEO/SN-S, AMI/SN-S, NEO/AMI-L y AMI/SN-L el efecto amnésico es parcial, lo que sugiere que existen estructuras en otra parte del cerebro que están procesando la información recientemente adquirida. Esto apoya la idea de que el procesamiento de la información de corto plazo tiene lugar por la interacción de otro número de unidades (McClelland, 1994) organizadas en paralelo (Prado-Alcalá, 1995) dentro de circuitos reverberatorios que permiten la expresión de esa conducta (Zipser et al., 1993). Nuevamente, estos datos sugieren que estas estructuras sí participan en el procesamiento de la memoria de corto plazo, ya que si estuvieran íntegras, la conducta sería similar a la presentada por el grupo íntegro que recibió choque eléctrico. Un dato interesante es de que existe una relación entre cantidad de estructuras inactivadas temporalmente y ejecución de la respuesta, ya que las aferencias y eferencias en cada estructura en particular probablemente están formando parte de los circuitos que se encargan de procesar la memoria de corto plazo.



En estos modelos se indica el bloqueo de ambas combinaciones produce persistencia parcial de la MCP y déficit total de la MLP.

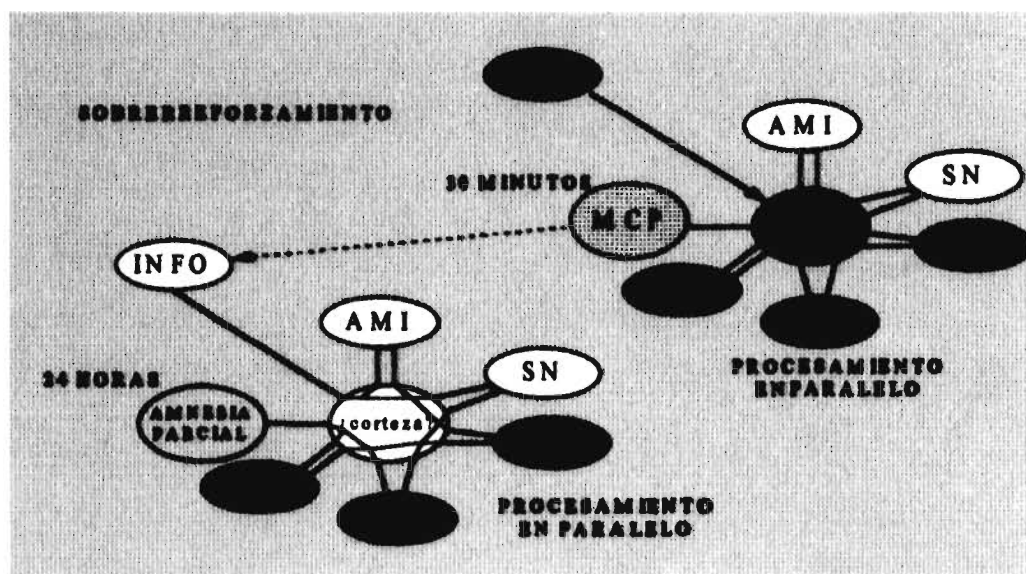
La memoria de largo plazo fue totalmente deteriorada en todas las combinaciones tratadas con lidocaína, ya que en esos grupos no se encontró diferencia significativa con el grupo íntegro (SCH) que nunca tuvo la experiencia del choque eléctrico; los respectivos grupos controles tuvieron una retención parcial de la memoria de largo plazo (debido a que difieren tanto con el grupo íntegro y al grupo SCH); esto indica que en el primer caso se interfirió totalmente con el proceso de consolidación lo que permite decir que la lesión reversiblemente de una mayor cantidad de estructuras el procesamiento en serie de la información a bajas intensidades de entrenamiento llega a ser mas evidente y sería un requisito indispensable alternativo para poder almacenar la MLP.

La conclusión de que el estado amnésico se debió a la interrupción del proceso de consolidación en vez de los efectos de la lidocaína en la evocación de la respuesta, es apoyada por la ausencia de amnesia en los grupos controles.

Un estudio donde también se ofrecen datos sobre la interferencia en la memoria de corto y largo plazo está basado en la aplicación de estimulación eléctrica subconvulsivante a ratas en la formación reticular mesencefálica o el hipocampo, cuatro segundos después de la adquisición de la tarea de presión de palanca. Se midió la retención a los 64 segundos o 24 horas. El primer grupo mostró amnesia a los 64 segundos, sin efecto en la memoria de largo plazo. En tanto el segundo grupo tuvo buena retención a los 64 segundos pero deterioro a las 24 horas (Kesner y

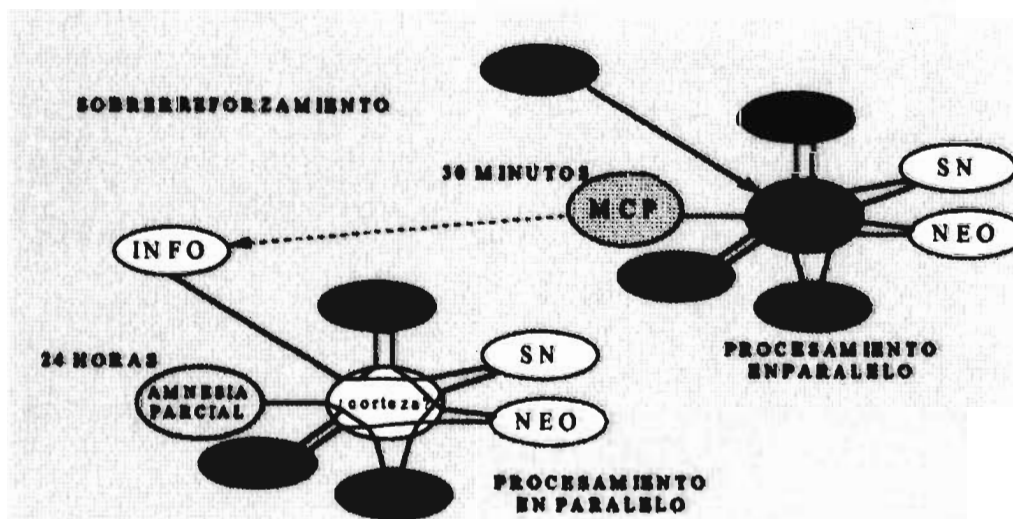
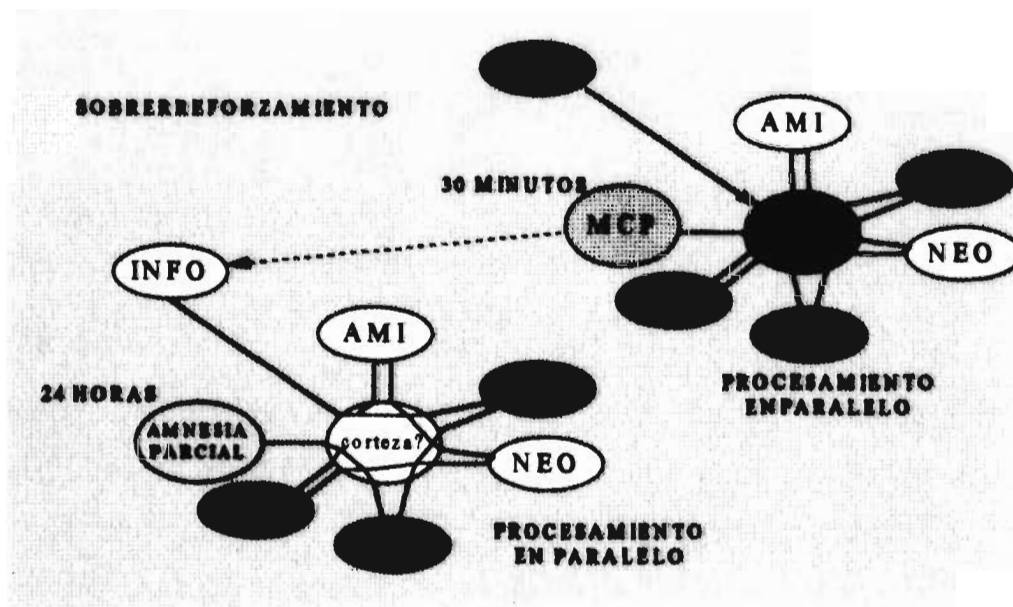
Conner, 1972). Estos datos indican que hay estructuras que podrían ser responsables de la codificación de la MCP y la MLP, pero nuestro estudio ofrece una alternativa de pensar que ambos tipos de memoria serían codificados por el mismo conjunto de estructuras y que la memoria de largo plazo es consecuencia de la memoria de corto plazo, y la diferencia podría caer en que en la primera operan circuitos conectados en paralelo y en la segunda operan circuitos en serie encargados de codificar los atributos específicos a cada estructura y almacenar esa información en un almacén de largo plazo. Ahora, cuando más estructuras son involucradas como es el caso de éste experimento, se establece que existen ciertas combinaciones (e.g., neostriado-substancia negra) de estructuras que son esenciales para la expresión de la memoria de corto plazo, y sólo en esta situación, el procesamiento en paralelo desaparece para formar circuitos conectados en serie. La formación de un circuito en serie en la memoria de corto plazo repercute más importantemente en la memoria de largo plazo, pues en esta situación se observa una amnesia total como la observada en la combinación NEO/SN tratado con lidocaína. En tanto la formación de un circuito en paralelo tiene posibilidades de consolidar esa memoria de corto plazo a una memoria de largo plazo en forma permanente.

Cuando los sujetos fueron entrenados con choque eléctrico de 6 mA se pudo observar una reorganización de la información que permitió proponer los siguientes modelos para ambos tipos de memorias.



El bloque de la combinación AMI/SN no deteriora la MCP pero sí en forma parcial la MLP.

Esto indica que se ha llevado a cabo una reorganización de la información y los mecanismos ya fueron propuestos anteriormente. En el caso de las combinaciones AMI/NEO y NEO/SN los modelos se proponen a continuación:



Nuevamente en estas combinaciones se observa amnesia parcial en la MLP, pero la MCP se encuentra altamente conservada. Esto indica una relación entre cantidad de tejido lesionado y grado de amnesia. Lo interesante es tratar de determinar si la estructura que reorganiza la información es la corteza en forma individual o bien actúa junto con otra estructura.

CONCLUSIONES

Los resultados de los dos experimentos permiten concluir que:

1.- La actividad funcional del neocórtex, la amígdala y la sustancia negra no es esencial para el establecimiento de la memoria de corto plazo en condiciones de reforzamiento normal como sobre-entrenamiento.

2.- La actividad funcional íntegra del neocórtex, la amígdala y la sustancia negra es esencial para la consolidación de la memoria de largo plazo cuando el sujeto se somete a un entrenamiento con reforzamiento de 1 mA. En caso de que alguna de las tres estructuras estudiadas sea bloqueada, el efecto amnésico presentado es revertido cuando se utiliza una intensidad alta de reforzamiento negativo.

3.- Tomando estas dos consideraciones, el procesamiento de la información en la memoria de corto plazo es en paralelo, mientras que en la memoria de largo plazo es en serie cuando el animal se somete a entrenamiento con un estímulo nociceptivo de 1 mA.

4.- Durante el sobre-entrenamiento, la memoria de corto plazo se conserva igual, mientras el procesamiento de la información para la memoria de largo plazo es reorganizada a un sistema funcional en paralelo para la consolidación de la memoria.

5.- Cuando se involucran dos estructuras, la memoria de corto plazo presenta un déficit relativo, pero éste es total cuando se involucra la combinación neocórtex y la sustancia negra. En este caso, la combinación NEO-SN está conectada en serie con el resto del cerebro para el mantenimiento de este aprendizaje a intensidades de choque relativamente bajas, mientras que las otras combinaciones todavía tienen una conexión en paralelo para el procesamiento de la información.

El déficit parcial de la memoria de corto plazo observado en los grupos controles de las combinaciones entre la amígdala y la sustancia negra y entre el neocórtex y la sustancia negra permiten pensar que la presencia de cánulas y el efecto de volumen sean suficientes para provocar amnesia parcial.

6.- Durante el sobre-entrenamiento, el déficit total visto con la intensidad baja de choque en la combinación neocórtex y sustancia negra, y el déficit parcial visto en las combinaciones neocórtex y amígdala así como amígdala y sustancia negra desaparece, lo que indica que la información es reorganizada en un sistema en paralelo que mejora la ejecución a los 30 minutos.

7.- Cuando se inactivan simultáneamente dos estructuras cerebrales en animales sometidos a un entrenamiento con choque eléctrico de 1 mA, la relación funcional en serie guardada hasta ese momento para la formación de la memoria de largo plazo, es todavía más vulnerable a la interferencia de la actividad funcional de las combinaciones estudiadas.

8.- Durante el sobrerreforzamiento, el déficit total que se había visto en condiciones de bajo reforzamiento en la memoria de largo plazo desaparece. La combinación entre el neocórtex y la sustancia negra pasa a ser parte de un sistema en paralelo, mientras que las combinaciones entre el neocórtex y la amígdala así como de la amígdala y la sustancia negra se empiezan a reorganizar hacia un sistema en paralelo.

9.- El efecto del déficit parcial o total observado en la memoria de corto plazo repercute negativamente en la formación de la memoria de largo plazo.

10.- El procesamiento en paralelo de la memoria de corto plazo no garantiza un procesamiento en paralelo de la memoria de largo plazo. El sobrerreforzamiento provoca un mecanismo que inicia el procesamiento en paralelo de la información para la formación de la memoria de largo plazo; este procesamiento en paralelo provoca efecto protector contra la amnesia.

APENDICE

INTEGRO SIN CHOQUE (10), SIN TRATAMIENTO

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
1A	20.3	14.4	17.0	7.1	3736	4242
2A	26.1	19.3	26.9	5.3	3932	4357
3A	29.7	9.6	9.2	11.7	4689	3879
4A	23.8	17.8	21.4	19.4	4246	3123
5A	31.5	8.2	47.9	19.8	6352	5531
6A	7.2	12.7	66.1	64.0	4879	4979
7A	20.1	8.5	4.5	15.8	5242	4422
8A	16.9	22.3	6.4	21.3	4729	4483
9A	10.2	5.6	7.1	30.2	4808	4217
10A	14.6	14.0	13.2	4.3	6657	5642
MEDIA	20.040	13.240	21.970	19.890	4927.000	4487.500
MEDIANA	20.200	13.350	15.100	17.600	4768.500	4389.500
DESV. STD.	8.005	5.388	20.215	17.504	949.112	749.092
ERROR STD.	2.531	1.704	6.393	5.535	300.136	236.884
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

INTEGRO (10), 1.0 mA., SIN TRATAMIENTO

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
11A	15.1	0.9	600	600	3871	2701
12A	22.3	3.7	600	592.8	3218	3038
13A	40.9	1.6	600	600	4242	3300
14A	6.1	1.1	600	600	3439	3039
15A	10.2	4.7	600	600	4852	3518
16A	17.8	7.6	600	600	3435	3239
17A	20.9	5.8	600	600	4072	4298
18A	7.8	1.8	600	64.7	3732	4017
19A	20.7	1.4	600	524.2	4412	4015
20A	10.4	10.3	600	600	4332	4868
MEDIA	17.220	3.890	600.000	538.170	3960.500	3603.000
MEDIANA	16.450	2.750	600.000	600.000	3971.500	3409.000
DESV. STD.	10.139	3.193	0.000	168.032	515.100	675.512
ERROR STD.	3.206	1.010	0.000	53.137	162.889	213.616
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

CORTEZA PARIETAL (9), 1 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
1C	8.6	2.9	600	384.9	4726	3386
2C	13.1	4.7	600	600	4497	1388
3C	26.7	3.1	600	600	5138	4755
4C	44.8	2.5	600	600	4667	5341
5C	14.9	2.6	600	600	5379	5190
6C	21.8	2.8	600	152.2	4362	3748
7C	26.3	3.2	600	483.9	6725	6895
8C	9.7	1.6	600	600	3356	4287
9C	25.4	2.6	600	600	3457	4422
MEDIA	21.256	2.889	600.000	513.444	4700.778	4379.111
MEDIANA	21.800	2.800	600.000	600.000	4667.000	4422.000
DESV. STD.	11.333	0.822	0.000	155.260	1016.250	1516.386
ERROR STD.	3.778	0.274	0.000	51.753	338.750	505.462
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO (10), 1 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
179	4.6	1.3	170	600	-----	-----
183	7.1	1.5	171	182.1	-----	-----
184	10.9	3.1	89.6	70.1	-----	-----
186	22.3	4.0	600	114.3	-----	-----
187	6.9	2.7	600	546.7	-----	-----
NACL1	21.5	2.1	600	600	2785	3492
NACL2	14.6	3.1	600	600	4419	4373
NACL3	28.6	1.1	600	600	4502	4578
NACL4	13.2	2.4	600	600	5254	4275
NACL5	24.7	2.2	600	600	4241	3454
MEDIA	15.440	2.350	463.060	451.320	4240.200	4034.400
MEDIANA	13.900	2.300	600.000	600.000	4419.000	4275.000
DESV. STD.	8.360	.910	221.591	229.280	900.820	524.190
ERROR STD.	2.644	.288	70.073	72.505	402.859	234.425
No DE RATAS	10	10	10	10	5	5

NEOESTRIADO (10), 1 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
36	27.9	3.4	600	73.2	-----	-----
37	32.3	6.0	600	261.4	-----	-----
38	18.1	2.3	600	20.6	-----	-----
39	27.5	18.2	25.7	38.5	-----	-----
40	20.9	.9	600	600	-----	-----
41	18.6	2.6	16.3	31.7	-----	-----
194	28.6	3.2	600	154.9	4658	4053
195	25.7	4.3	600	237.2	3456	3015
XY1	20.7	1.4	600	69.2	4255	4077
XY2	14.5	2.1	452.7	227.4	3864	4442
MEDIA	23.480	4.440	469.470	171.410	4058.250	3896.750
MEDIANA	23.300	2.900	600.000	114.050	4059.500	4065.000
DESV. STD.	5.700	5.051	240.796	176.239	516.026	614.189
ERROR STD.	1.803	1.597	76.146	55.732	258.013	307.095
No DE RATAS	10	10	10	10	4	4

AMIGDALA (9), 1.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
287	23.0	2.4	459.7	412.6	6690	4213
291	13.6	4.8	600	600	4386	4230
305	20.8	4.2	600	251.3	3818	4025
308	59.3	1.3	600	600	5623	4088
309	10.7	6.0	600	600	3580	3545
310	26.1	2.4	600	600	3969	4314
312	21.4	17.4	411.9	66.7	4047	5213
323	26.8	2.1	600	337.4	3845	3556
325	16.3	3.6	600	547.0	3859	5429
MEDIA	24.222	4.911	563.511	446.111	4424.111	4290.333
MEDIANA	21.400	3.600	600.000	547.000	3969.000	4213.000
DESV. STD.	14.231	4.911	73.385	193.569	1040.252	648.476
ERROR STD.	4.744	1.637	24.462	64.523	346.751	216.159
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

AMIGDALA (10), 1.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
67	31.4	2.2	498.1	70.1	-----	-----
69	24.7	2.7	600	289.3	-----	-----
286	16.2	2.9	66.7	17.5	3421	5108
288	12.8	6.3	600	282.7	2681	2883
289	7.1	3.4	281.5	34.2	4235	4311
290	26.1	2.0	600	432.1	4326	3478
292	15.3	3.4	15.3	21.7	3558	3680
293	31.9	5.6	600	250.6	4361	3017
294	39.7	2.1	600	600	5528	4233
306	44.1	2.9	600	72.9	4758	4286
MEDIA	24.930	3.350	446.160	207.110	4108.500	3874.500
MEDIANA	25.400	2.900	600.000	161.750	4280.500	3956.500
DESV. STD.	12.072	1.465	236.042	198.985	876.467	748.649
ERROR STD.	3.817	0.463	74.643	62.924	309.878	264.687
No DE RATAS	10	10	10	10	8	8

SUBSTANCIA NEGRA (10), 1.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
146	41.5	2.4	600	600	-----	-----
156	22.4	1.3	590.1	600	-----	-----
157	42.1	1.1	427.3	178.1	-----	-----
158	58.7	1.9	433.4	10.0	-----	-----
159	10.9	2.5	600	600	-----	-----
164	36.5	3.2	269.7	26.4	3574	3330
277	97.4	3.1	600	600	4178	4172
282	11.5	2.4	600	600	4256	3988
284	14.9	1.4	600	600	5274	5541
MEDIA	37.322	2.144	524.500	441.450	4320.500	4257.750
MEDIANA	36.500	2.400	600.000	600.000	4217.000	4080.000
DESV. STD.	27.834	0.767	120.143	259.001	704.956	928.721
ERROR STD.	9.278	0.256	40.048	81.903	352.478	464.361
No DE RATAS	90	9	9	9	4	4

SUBSTANCIA NEGRA (10), 1.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
121	5.8	1.3	600	232.1	-----	-----
124	32.1	2.7	291.4	81.8	-----	-----
246	79.5	2.2	38.7	23.8	3692	4534
248	23.1	2.8	600	213.6	3688	4604
251	37.8	1.7	600	128.4	4596	4560
256	41.3	3.6	600	231.9	3955	4892
271	15.4	2.7	541.7	147.9	6849	4533
273	27.6	3.6	101.8	186.5	4479	4020
275	31.2	4.3	600	98.6	4009	3997
280	16.2	8.4	357.4	99.4	5782	4588
MEDIA	31.000	3.330	433.100	144.400	4631.250	4466.000
MEDIANA	29.400	2.750	570.850	138.150	4244.000	4547.000
DESV. STD.	20.213	1.998	221.659	70.524	1126.530	305.247
ERROR STD.	6.392	0.632	70.095	22.302	398.288	107.921
No DE RATAS	10	10	10	10	8	8

INTEGRO SIN CHOQUE (10), SIN TRATAMIENTO

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
1A	20.3	14.4	17.0	7.1	3736	4242
2A	26.1	19.3	26.9	5.3	3932	4357
3A	29.7	9.6	9.2	11.7	4689	3879
4A	23.8	17.8	21.4	19.4	4246	3123
5A	31.5	8.2	47.9	19.8	6352	5531
6A	7.2	12.7	66.1	64.0	4879	4979
7A	20.1	8.5	4.5	15.8	5242	4422
8A	16.9	22.3	6.4	21.3	4729	4483
9A	10.2	5.6	7.1	30.2	4808	4217
10A	14.6	14.0	13.2	4.3	6657	5642
MEDIA	20.040	13.240	21.970	19.890	4927.000	4487.500
MEDIANA	20.200	13.350	15.100	17.600	4768.500	4389.500
DESV. STD.	8.005	5.388	20.215	17.504	949.112	749.092
ERROR STD.	2.531	1.704	6.393	5.535	300.136	236.884
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

INTEGRO (10), 6.0 mA, SIN TRATAMIENTO

sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
21A	11.7	3.2	600	600	3492	4168
22A	24.1	4.8	600	600	4774	4639
23A	7.2	2.7	600	600	3193	2570
24A	39.8	3.1	600	600	1905	1960
25A	47.3	1.4	600	600	4024	4389
26A	19.2	1.3	600	600	3789	3888
27A	15.7	2.1	600	600	4565	4161
28A	27.6	2.7	600	600	4263	4368
29A	6.1	11.3	600	600	4464	4275
30A	28.4	1.3	600	600	2822	3196
MEDIA	22.710	3.390	600.000	600.000	3729.100	3761.400
MEDIANA	21.650	2.700	600.000	600.000	3906.500	4164.500
DESV. STD.	13.557	2.981	0.000	0.000	894.428	889.507
ERROR STD.	4.287	0.943	0.000	0.000	282.843	281.287
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

CORTEZA (9), 6 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
232	12.9	3.7	600	600	3624	3021
234	32.1	3.3	600	600	4157	3168
236	28.2	5.3	600	600	2992	3492
237	23.6	2.1	600	600	4179	3354
239	24.0	2.6	600	600	3853	4133
240	6.6	1.8	600	600	4502	3577
241	9.1	1.9	600	600	5210	4456
242	7.5	3.6	600	600	2954	2689
243	28.7	2.9	600	600	3356	4287
244	18.3	2.8	600	600	3457	3142
MEDIA	19.100	3.000	600.000	600.000	3828.400	3531.900
MEDIANA	20.950	2.850	600.000	600.000	3738.500	3423.000
DESV. STD.	9.534	1.049	0.000	0.000	704.042	584.682
ERROR STD.	3.015	0.332	0.000	0.000	222.638	184.893
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

NEOESTRIADO (9), 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
189	19.6	6.8	600	600	-----	-----
190	10.7	2.9	600	600	-----	-----
191	50.6	2.7	600	600	-----	-----
192	7.5	20.6	399.4	262.8	-----	-----
193	6.2	4.9	554.6	350.3	-----	-----
315	42.6	5.6	600	600	3974	3873
316	18.9	3.0	600	600	4471	4051
317	13.8	2.9	600	600	4318	3208
336	15.6	6.7	600	600	5730	5107
MEDIA	20.611	6.233	572.667	534.789	4623.250	4059.750
MEDIANA	15.600	4.900	600.000	600.000	4394.500	3962.000
DESV. STD.	15.557	5.638	66.687	131.235	766.546	786.800
ERROR STD.	5.186	1.879	22.229	43.745	383.273	393.400
No DE RATAS	9	9	9	9	4	4

NEOESTRIADO (11), 6.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
43	15.4	3.7	600	220.9	-----	-----
44	35.6	2.8	600	600	-----	-----
45	7.2	1.4	600	600	-----	-----
46	5.7	3.5	600	600	-----	-----
47	15.4	3.1	600	20.3	-----	-----
48	11.7	1.0	600	600	-----	-----
50	9.2	2.1	600	600	-----	-----
296	19.3	4.1	600	600	5131	5309
297	11.8	3.4	600	600	5410	5691
298	18.6	2.1	600	210.5	4355	3523
378	13.8	1.8	600	600	4965	4522
MEDIA	14.882	2.636	600.000	477.427	4965.250	4761.250
MEDIANA	13.800	2.800	600.000	600.000	5048.000	4915.500
DESV. STD.	8.121	1.016	0.000	215.920	446.348	958.292
ERROR STD.	2.449	0.306	0.000	65.102	223.174	479.146
No DE RATAS	11	11	11	11	4	4

AMIGDALA (9), 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
313	31.6	3.2	600	600	3094	3895
320	14.8	5.7	600	600	3344	3329
321	14.0	1.8	600	600	3218	3545
322	18.4	4.1	600	547.1	4678	2470
324	21.4	1.5	600	600	4562	3512
326	13.4	2.4	600	490.3	6314	4116
327	19.8	2.3	600	600	4521	4222
328	31.3	2.1	600	600	2821	2374
329	28.7	2.0	600	600	2844	2580
MEDIA	21.489	2.789	600.000	581.933	3932.889	3338.111
MEDIANA	19.800	2.300	600.000	600.000	3344.000	3512.000
DESV. STD.	7.324	1.346	0.000	38.560	1169.941	709.531
ERROR STD.	2.441	0.449	0.000	12.853	389.980	236.510
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

AMIGDALA (9), 6.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
84	18.4	4.1	600	600	-----	-----
295	14.8	5.7	600	600	3986	3768
300	13.1	2.4	600	345.1	4804	3164
301	31.3	2.1	600	510.4	4252	3799
302	28.7	2.3	600	203.8	4807	4127
303	12.6	2.6	546.4	376.6	4697	3953
314	17.2	2.0	600	600	4098	3299
318	49.5	3.5	600	430.0	3840	5015
319	19.4	2.8	600	586.9	4384	2953
MEDIA	22.778	3.056	594.044	472.533	4358.500	3759.750
MEDIANA	18.400	2.600	600.000	510.400	4318.000	3783.500
DESV. STD.	11.960	1.203	17.867	142.621	378.277	651.102
ERROR STD.	3.987	0.401	5.956	47.540	133.741	230.199
No DE RATAS	9	9	9	9	8	8

SUBSTANCIA NEGRA (10), 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
148	20.2	1.6	600	544.3	-----	-----
151	25.6	2.4	600	600	-----	-----
152	12.7	3.1	600	560.8	-----	-----
153	12.3	3.1	600	600	-----	-----
272	14.2	6.3	600	600	5440	5957
276	20.3	5.1	600	600	2819	2784
278	11.9	5.6	600	600	5022	2999
279	15.2	4.7	600	600	4142	3721
281	25.3	3.7	600	600	4499	3170
283	22.1	3.8	600	600	3714	3237
MEDIA	17.980	3.940	600.000	590.510	4272.667	3644.667
MEDIANA	17.700	3.750	600.000	600.000	4320.500	3203.500
DESV. STD.	5.355	1.475	0.000	20.381	939.971	1174.891
ERROR STD.	1.693	0.466	0.000	6.445	383.741	479.647
No DE RATAS	10	10	10	10	6	6

SUBSTANCIA NEGRA (10), 6.0 mA, XILOCAINA.

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
100	38.1	2.6	600	600	-----	-----
101	24.9	2.1	600	600	-----	-----
126	28.2	3.9	135.6	38.3	-----	-----
128	11.8	2.3	600	600	-----	-----
133	7.3	3.4	392.1	10.4	-----	-----
134	23.6	1.6	600	130.8	-----	-----
259	26.9	3.9	600	600	4111	3987
262	52.1	4.1	600	600	3176	3570
263	11.2	2.4	600	600	4352	3544
265	23.2	2.8	600	600	4458	2648
MEDIA	24.730	2.910	532.770	437.950	4023.000	3437.250
MEDIANA	24.250	2.700	600.000	600.000	4231.500	3557.000
DESV. STD.	13.343	0.865	154.089	262.611	582.607	563.962
ERROR STD.	4.219	0.273	48.727	83.045	291.304	281.981
No DE RATAS	10	10	10	10	4	4

NEOESTRIADO Y AMIGDALA (10), 1.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
396	28.1	2.9	600	560.1	3987	2724
397	39.6	8.1	56.9	4.7	4100	2556
398	9.3	2.2	461.3	600	3254	5313
399	51.9	2.9	540.9	311.3	3745	4617
400	5.5	1.4	106.1	69.2	3763	4573
537	43.2	2.6	600	600	3441	3648
538	21.6	3.2	600	501.4	4022	3885
539	49.5	12.6	169.8	104.7	4719	4473
540	54.2	2.4	600	600	3495	3936
541	18.3	3.8	600	149.3	3774	3038
MEDIA	32.120	4.210	433.500	350.070	3830.000	3876.500
MEDIANA	33.850	2.900	570.450	406.350	3768.500	3910.500
DESV. STD.	17.971	3.463	228.394	248.237	412.971	899.782
ERROR STD.	5.683	1.095	72.225	78.499	130.593	284.536
No DE RATAS	10	10	10	10	10	10

NEOESTRIADO Y AMIGDALA (10), 1.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
330	27.6	3.7	31.7	9.5	3421	3282
331	18.9	3.2	13.4	11.9	2497	2506
332	8.7	2.2	50.7	10.9	4543	2202
334	24.9	2.9	600	64.8	3454	2556
337	30.4	3.2	600	31.4	5403	4776
338	32.8	1.2	600	260.8	3667	3584
381	27.3	2.7	600	297.5	5985	3599
383	28.6	4.0	265.3	32.1	3330	3075
385	6.7	8.9	65.8	30.2	3114	3485
542	31.6	3.8	600	294.1	3687	3527
543	17.1	2.9	29.1	4.4	3011	3263
MEDIA	23.145	3.518	314.182	95.236	3828.636	3259.545
MEDIANA	27.300	3.200	265.300	31.400	3454.000	3282.000
DESV. STD.	9.061	1.951	281.692	122.778	1058.157	697.014
ERROR STD.	2.732	0.588	84.933	37.019	319.046	210.157
No DE RATAS	11	11	11	11	11	11

NEOESTRIADO Y SUBTANCIA NEGRA (9), 1.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
476	29.3	4.4	600	66.5	4722	4269
477	9.6	1.8	600	600	5118	3931
478	21.8	3.4	21.9	23.9	4342	4454
479	9.3	9.7	82.1	157.6	4942	4400
489	38.9	5.9	11.4	21.5	3637	5059
490	11.4	12.4	73.4	10.2	4249	4123
491	19.3	45.2	38.9	21.6	4272	3577
494	10.5	14.3	20.9	33.4	5310	5617
495	39.2	6.2	48.6	31.5	4298	3962
MEDIA	21.033	11.478	166.356	107.356	4543.333	4376.889
MEDIANA	19.300	6.200	48.600	31.500	4342.000	4269.000
DESV. STD.	12.213	13.309	246.977	190.146	523.366	622.144
ERROR STD.	4.071	4.436	82.326	63.382	174.455	207.381
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO Y SUBSTANCIA NEGRA (10), 1.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
346	43.6	3.6	50.8	8.8	-----	-----
484	33.8	4.2	600	36.4	4958	2288
485	28.2	2.6	600	17.3	3726	4086
505	7.4	4.5	26.4	21.7	4579	7162
506	19.5	31.2	150.9	9.6	4083	3504
507	5.5	7.1	7.5	12.5	4968	5250
508	19.4	4.8	5.4	4.3	5260	4091
510	30.1	3.2	24.1	16.2	5145	5004
511	8.3	1.6	26.3	6.0	4652	4785
518	17.6	7.8	7.2	14.6	4412	3587
MEDIA	21.340	7.060	149.860	14.740	4642.556	4417.444
MEDIANA	19.450	4.350	26.350	13.550	4652.000	4091.000
DESV. STD.	12.521	8.690	241.034	9.300	506.158	1368.386
ERROR STD.	3.959	2.748	76.222	2.941	168.719	456.129
No DE RATAS	10		10	10	9	9

AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA (9), 1.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
443	43.7	3.1	205.3	148.2	4945	5248
445	29.2	3.4	267.4	237.2	5507	7303
449	36.9	5.1	600	21.6	1384	1646
451	60.3	17.2	161.9	33.8	3155	3124
467A	26.4	9.1	17.6	35.1	2458	3196
527	32.7	1.5	348.2	154.6	3856	4001
528	14.1	168.3	28.4	26.7	4157	4078
529	7.8	4.1	107.6	38.4	3986	3429
530	14.7	6.5	8.6	6.4	4286	4056
MEDIA	29.533	24.256	193.889	78.000	3748.222	4009.000
MEDIANA	29.200	5.100	161.900	35.100	3986.000	4001.000
DESV. STD.	16.401	54.218	192.204	80.964	1257.784	1571.502
ERROR STD.	5.467	18.073	64.068	26.988	419.261	523.834
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

AMIGDALA Y SUBSTANCIA NEGRA (9), 1.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
433B	13.6	2.4	194.6	21.7	4209	3177
435	16.4	3.7	391.3	23.0	4177	4070
436	45.2	2.2	439.6	176.5	2182	2172
439	15.7	7.1	66.5	10.7	5219	5381
440	26.2	2.4	387.4	17.3	5833	6309
441	19.4	3.6	432.7	18.5	5349	3547
520	26.6	9.1	6.9	7.1	3988	4015
521	12.4	1.6	64.7	4.7	4924	3987
522	5.6	2.2	27.8	23.9	4589	5478
MEDIA	20.122	3.811	223.500	33.711	4496.667	4237.33
MEDIANA	16.400	2.400	194.600	18.500	4589.000	4015.000
DESV. STD.	11.483	2.572	187.550	53.995	1062.222	1281.874
ERROR STD.	3.828	0.857	62.517	17.998	254.074	427.291
No. RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO Y AMIGDALA (9), 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
343	32.4	4.7	600	600	3721	3105
401	29.3	2.3	600	600	3227	3635
403	29.6	1.8	600	600	5488	3490
404	46.4	3.1	600	600	5396	4087
405	13.6	3.4	600	600	2779	2988
407	39.8	2.9	600	403.9	3416	3859
408	17.5	3.1	600	600	4507	4096
409	41.3	11.2	600	600	3475	3851
411	35.7	4.1	600	600	4153	4064
MEDIA	31.733	4.067	600.000	578.211	4018.000	3686.111
MEDIANA	32.400	3.100	600.000	600.000	3721.000	3851.000
DESV. STD.	10.781	2.811	0.000	65.367	950.223	417.541
ERROR STD.	3.594	0.937	0.000	21.789	316.741	139.180
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO Y AMIGDALA (9), 6.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
387	34.9	1.5	600	468.7	4778	4590
388	27.8	1.1	600	600	2123	2451
389	17.3	5.6	600	600	4308	3885
391	35.9	1.9	600	600	3038	4712
392	14.6	5.4	600	600	3641	4724
393	44.9	4.1	600	186.9	3754	3391
544	34.8	1.3	600	20.6	4219	3487
545	17.6	1.8	600	203.5	3367	3656
546NCA	15.4	3.5	600	61.3	4156	4219
MEDIA	27.022	2.911	600.000	371.222	3709.333	3901.667
MEDIANA	27.800	1.900	600.000	468.700	3754.000	3885.000
DESV. STD.	11.148	1.779	0.000	249.988	794.569	750.431
ERROR STD.	3.716	0.593	0.000	83.329	264.856	250.144
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO Y SUBTANCIA NEGRA (9), 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
433A	18.2	2.1	600	600	3909	5413
434A	24.6	2.5	600	600	4756	4258
480	50.8	1.4	600	600	3540	2718
481	18.3	2.9	240.8	67.2	3423	4438
493	36.2	1.3	600	421.7	5754	5170
499	63.4	6.9	600	600	3296	2711
500	26.1	2.2	600	600	4854	3067
501	9.7	2.5	307.8	463.6	5209	3579
503	22.9	4.3	244.5	55.8	5336	2644
MEDIA	30.022	2.900	488.122	445.367	4453.000	3999.778
MEDIANA	24.600	2.500	600.000	600.000	4756.000	4258.000
DESV. STD.	17.211	1.740	168.87	227.822	923.681	1024.170
ERROR STD.	5.737	0.580	56.29	75.941	307.894	341.390
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

NEOESTRIADO Y SUBTANCIA NEGRA (9), 6.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
372	39.8	4.6	600	298.5	4752	2676
421	30.5	2.2	476.5	241.8	4977	4871
423	20.4	3.8	600	395.7	3514	3657
424	12.6	2.4	600	111.4	4058	4254
426	13.8	1.2	600	207.9	5021	4896
486	33.1	2.6	600	600	5380	4755
487	21.3	1.9	600	376.2	3877	3116
512	19.4	1.0	600	600	3875	3655
516	15.3	0.9	322	44.8	5484	4332
MEDIA	22.911	2.289	555.389	319.589	4548.667	4023.556
MEDIANA	20.400	2.200	600.000	298.500	4752.000	4254.000
DESV. STD.	9.455	1.258	96.582	194.962	727.163	796.267
ERROR STD.	3.152	0.419	32.194	64.987	242.388	265.422
No DE RATAS	9	9	9	9	9	9

AMIGDALA Y SUBTANCIA NEGRA, 6.0 mA, NaCl

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
452	11.3	1.7	600	209.5	5186	4677
456	36.3	5.1	600	271.8	4040	3438
458	15.6	2.3	600	600	3445	3727
459	42.7	1.9	368.4	436.0	3589	3366
463	31.8	2.4	600	600	4507	3751
464C	27.4	4.8	600	600	4711	3463
533	19.8	8.2	600	600	3968	4185
536	9.5	2.1	600	311.8	4852	4322
MEDIA	24.300	3.563	571.050	453.638	4287.250	3866.125
MEDIANA	23.600	2.350	600.000	518.000	4273.500	3739.000
DESV. STD.	12.144	2.290	81.883	168.517	622.729	477.427
ERROR STD.	4.294	0.810	28.950	59.58	220.168	168.796
No. RATAS	8	8	8	8	8	8

AMIGDALA Y SUBTANCIA NEGRA, 6.0 mA, XILOCAINA

Sujeto	LAT S.A.	LAT S.E.	1ra. ret.	2da. ret.	A.M. 30 x'	A.M. 24 h
464B	18.3	2.2	600	211.0	4522	2896
465B	11.4	6.3	471.2	79.4	3785	3568
466	23.2	6.1	600	64.9	2588	2631
467B	33.2	1.5	600	343.4	4197	2880
468	48.5	1.9	600	600	4975	3965
469	38.9	1.4	600	528.72	2849	2794
471	22.5	4.7	587.9	291.1	3549	4766
524	27.5	4.3	82.7	5.5	4158	3875
525	21.7	3.1	600	311.4	4046	2638
MEDIA	27.244	3.500	526.867	270.600	3852.111	3334.778
MEDIANA	23.200	3.100	600.000	291.100	4046.000	2829.000
DESV. STD.	11.313	1.920	171.828	204.696	763.244	747.028
ERROR STD.	3.771	0.640	57.276	68.232	254.415	249.009
No. RATAS	9	9	9	9	9	9

BIBLIOGRAFIA

- Aggleton, J. P., Petrides, M., e Iversen, S.D. (1981). Differential effects of amygdaloid lesions on conditioned taste aversion learning by rats. *Physiology and Behavior*, 27: 397-400..
- Aggleton, J. P. (1992). The Functional Effects of Amygdala Lesions in Humans: A Comparison With Findings From Monkeys. En: John P. Aggleton (ed). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. p: 485-503. Wiley-Liss, Inc.
- Aggleton, J. P., Burton, M., and Passingham, R. E. (1980). Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulata*). *Brain Research*, 190, P: 347-368.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., and Squire L. R. (1994). The animal model of human amnesia: Long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proceedings of the National Academy of Ciencias of USA*, 19: 5637-5641.
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science* 255:556-560.
- Beckstead, R. M., Domesick V. B. and Nauta, W. J. H. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Research*, 175: 191-217.
- Ben-Ari, Y., Zigmond, R.E., Shute, C.C.D. and Lewis, P.R. (1977). Regional distribution of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase within the amygdaloid complex and stria terminalis system. *Brain Research*, vol: 120, pp: 435-445.
- Beninger R. J., Phillips A. G. & Fibiger H. C. (1983). Prior training and intermittent retraining attenuate pimozide-induced avoidance deficits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18: 619-624.
- Berman R. F., Kesner R. P. y Partlow, L. M. (1978). Passive avoidance impairment in rat following cycloheximide injection into the amygdala. *Brain Research*, 158: 171-188.
- Bermúdez-Rattoni, F.; Mújica-Gonzalez, M. and Prado-Alcalá, R.A. (1986). Is Cholinergic Activity of the Striatum Involved in the Acquisition of Positively-Motivated Behaviors?. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24: 715-719.
- Bolam, J. P.; Somogyi, P.; Takagi, H.; Fodor I. and Smith, A. D. (1983). Localization of substance P-like immunoreactivity in neurons and nerve terminals in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopy study. *Journal of Neurocytology*, 12 (2): 325-344.

- Bolam J. P., Smith Y., Ingham C. A., Krosigk M. and Smith A. D. (1993). Convergence of synaptic terminals from the striatum and the globus pallidus onto single neurones in the substantia nigra and the entopeduncular nucleus. *Progress in Brain Research*, 99: 73-88.
- Brownstein, M. J., Mroz, E. A., Kizer, J. S., Palkovits, M. and Leeman, S. (1976). Regional distribution of substance P in the brain of the rat. *Brain Research*, 116: 299-305.
- Bucherelli, C., Tassoni, G. and Bures, J. (1992). Time-dependent disruption of passive avoidance acquisition by post-training intra-amygdala injection of tetrodotoxin in rats. *Neuroscience letters*, 140: 231-234.
- Burns, B. D. (1954). The production of afterbursts in isolated unanesthetized cerebral cortex. *Journal of Physiology (Londres)*, 125: 427-446.
- Chávez, M. E., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G. L. and Prado-Alcalá, R.A. (1995). Post-training Injection of GABAergic Antagonists Into the Striatum Produces Retrograde Amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63:296-300.
- Cobos-Zapalaín, G. G., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G.L., Roldán-Roldán, G., Díaz del Guante, M. A. and Prado-Alcalá, R.A. (1996). High Level of Footshock During Inhibitory Avoidance Training Prevents Amnesia Induced by Intranigral Injection of GABA Antagonists. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65: 202-206.
- Cotman, C. W. and McGaugh, J. L. (1980). Elementary learning and behavioral plasticity. En Cotman and McGaugh (Ed). *Behavioral neuroscience, an introduction*. Academic Press, Inc. 255-294.
- Crosby, E. C., Humprey, T., and Laver, E. (1962). *Correlative of the Nervous System*. New York; McMillan, Co.
- Crowe S. F., Ng K. T., and Gibbs M. E. (1989). Memory formation of weakly reinforced learning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 33: 881-887.
- Cruz-Morales, S.E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M.A., Quirarte, G. L. and Prado-Alcalá, R.A. (1992). A Threshold for the Protective Effect of Over-Reinforced Passive Avoidance against Scopolamine-Induced Amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 57, 256-259.
- Cruz-Morales, S.E. y Prado-Alcalá, R.A. (1992). ¿Participa el sistema colinérgico en la memoria de un aprendizaje mediado por niveles altos de reforzamiento negativo?. *Revista Mexicana de Psicología*, 9 (2): 71-75.

- Cruz-Morales, S.E., Quirarte, G. L., Díaz del Guante, M.A., Quirarte, G. L. and Prado-Alcalá, R.A. (1993). A Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sciences*, 53: 1325-1330.
- Daniel W. D. (1993). Estadísticas no paramétricas y de libre distribución. En Daniel W. D. (Ed), *Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Edit: Limusa, México, 503-562.
- Davis H. P., Squire, L. R.. (1984). Protein biosynthesis and memory: a review. *Psychological Bulletin*, 96: 518-559.
- Davis M. (1992). The role of amígdala in conditioned fear. En J. P. Aggleton (ed). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotions, Memory, and Mental Dysfunction*, (255-306). New York: Wiley Liss)
- Davis M. (1994). The role of the amygdala in emotional learning. *International Review of neurobiology*, vol. 36, pp: 225-266.
- Díaz del Guante, M. A., Rivas-Arancibia, S., Quirarte, G. and Prado-Alcalá, R.A. (1990). Over-reinforcement protects against memory deficits induced by muscarinic blockade of the striatum. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos*, México, 38: 49-53.
- Díaz del Guante, M. A., Cruz-Morales, S.E. and Prado-Alcalá, R. A. (1991). Time-dependent effects of cholinergic blockade of the striatum on memory. *Neuroscience letters*. Vol: 122, pp: 79-82.
- Doyle E., Nolan P. E. and Regan C. M. (1990). Learning-induced change in neural activity during acquisition and consolidation of a passive avoidance response in the rat. *Neurochemical Research*, vol: 15, No. 5, pp: 551-558.
- Dobrossy, M. D., Svendsen C. N. and Dunnett, S. B. (1995). The effects of bilateral striatal lesions on the acquisition of an operant test of short term memory. *Neuroreport*, 6(15): 2049-2053.
- Dunnet, S.B. and Iversen, S.D. (1981). Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behavioral Brain Research*, 2:189-209.
- Durán-Arévalo, M.; Cruz-Morales, S.E. and Prado-Alcalá, R.A. (1990). Is Acetylcholine Involved in Memory Consolidation of Over-Reinforced Learning?. *Brain Research Bulletin*, 24: 725-727.

- Fernández S.M., Solodkin H. M. and Prado-Alcalá, R.A. (1977). Blockade and activation of caudate cholinergic activity. Effects on passive avoidance. *Neuroscience Abstract*, 7: 232.
- Ferreira M. B. C., Da Silva R. C., Medina J. H. and Izquierdo I. (1992). Late posttraining memory processing by entorhinal cortex: involvement of NMDA and GABAergic receptor. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol: 41, pp: 767-777.
- Fibiger, H. C. and Phillips, A. G. (1976). Retrograde amnesia after electrical stimulation of the substantia nigra: mediation by the dopaminergic nigro-neostriatal bundle. *Brain Research*, vol: 116, pp: 23-33.
- Ficalora A. S. and Mize R. R. (1989). The neurons of the substantia nigra and zona incerta which project to the cat superior colliculus are GABA immunoreactive: a double-label study using GABA immunocytochemistry and lecithin retrograde transport. *Neuroscience*, vol: 29, No. 3, pp: 567-581.
- Francois C., Yelnik J. and Percheron G. (1987). Golgi study of the primate substantia nigra. II. Spatial organization of dendritic arborizations in relation to the cytoarchitectonic boundaries and to the striatonigral bundle. *Journal of Comparative Neurology*, 265(4): 473-493.
- Fuxe, K, Agnati L. F., Goldstein M., Andersson K. and Harfstrand A. (1985). Dopaminergic systems in the brain and pituitary. In *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience*. Springer-Sandoz Advanced Texts, by Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.
- Gallagher, M. and Holland C. P. (1994). The amygdala complex: Multiple roles in associative learning and attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. December, 91: 11771-11776.
- Gerfen, C. R. (1989). The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science*, October 20, 246 (4928): 385-388.
- Gibbs, M. E. and Ng, K. T. (1984). Hormonal influences on the duration of short term and intermediate stages of memory. *Behavioral Brain Research*, 11: 109-116.
- Gold, P. E.; Macri J. and McGaugh, J. L. (1973). Retrograde amnesia produced by subseizure amygdala stimulation. *Behavioral Biology*, 9: 671-680.
- Gold, P. E.; Hankins, L.; Edwards, R. M.; Chester, J. and McGaugh, J.L. (1975). Memory interference and facilitation with posttrial amygdala stimulation: Effects on memory varies with footshock level. *Brain Research*, 86: 509-513.

- Gold, P. E. and McCarty, R. (1981). Plasma catecholamines: changes after footshock and seizure-producing frontal cortex stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, 45:247-260.
- Gold, P. E. (1986). The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, 46 (1): 87-98
- Gomulicki, B. R. (1953). The development and present status of the trace theory of memory. *British Journal of Psychology. Monograph Supplement*, 29: 1-94.
- Graybiel A. M., Ragsdale C. W. and Edley S. M. (1979). Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Experimental Brain Research*, 34: 189-195.
- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13 (7): 244-254.
- Graybiel, A. M. (1995). The basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 18: 60-62.
- Haber S. N., Groenewegen H. J., Grove E. A. and Nauta W. J. (1985). Efferent connections of the ventral pallidum: evidence for a dual striato pallidofugal pathway. *Journal of Comparative Neurology*, 235 (3): 322-335.
- Handwerker, M. J.; Gold, P. E. and McGaugh, J. L. (1974). Impairment of active avoidance learning with post-training amygdala stimulation. *Brain Research*, 75, pp: 324-327.
- Hawkins, R.D. and Kandel E.R. (1984). Is there a cell-biological alphabet for simple forms of learning?. *Psychological Review*, 91: 375-391.
- Hebb, D. O. (1949). *Organization of behavior*. New York, John Wiley & Sons.
- Heimer L., Switzer R. D. and van Hoesen G. W. (1982). Ventral striatum and ventral pallidum. Components of the motor system?. *Trends of Neuroscience*, 5: 83-87.
- Hiroi and White. (1991). The lateral nucleus in the amygdala: expression of the amphetamine-produced conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, 11: 2107-2116.
- Huston J. P. and Staubli U. (1978). Retrograde amnesia produced by post-trial injection of substance P into substantia nigra. *Brain Research*, 159: 468-472.
- Inagaki S. and Parent A. (1984). Distribution of substance P and enkephalin-like immunoreactivity in the substantia nigra of rat, cat and monkey. *Brain Research Bulletin*, 13(2): 319-329.

- Jimenez-Castellanos J. and Graybiel A. M. (1989). Compartmental origins of striatal efferent projections in the cat. *Neuroscience*. Vol: 32, pp: 297-321.
- Jhon E. R. (1977). *Mecanismos de Memoria*. 1ra ed. Editorial trillas. México D. F. p:521.
- Kanazawa Y. and Yoshida M. (1980). Electrophysiological evidence for the existence of excitatory fibres in the caudo-nigral pathway in the cat. *Neuroscience Letters*, 20(2): 301-306.
- Kemble, E.D. & Tapp. J.T. (1968). Passive and active avoidance performance following small amygdaloid lesions in rats. *Physiology and Behavior*, 3: 713-718.
- Kesner, R. P. and Conner, H. S. (1972). Independence of short- and long-term memory: A neural system analysis. *Science*, 176: 432-434.
- Kesner, R.P. (1973). A neural system analysis of memory storage and retrieval. *Psychological Bulletin*, 80: 177-203.
- Kesner, R. P. and DiMattia, B. V. (1987). Neurobiology of an attribute model of memory. En Epstein A. N. y Morrison A. (eds), *Progress in Psychobiology and Physiological Physiology*, vol. 12, Academic, New York, p: 622-643.
- Kesner, R. P, Walser R.D. and Winzenried G. (1989). Central but not basolateral amygdala mediates memory for positive affective experiences. *Behavioral Brain Research*, 33: 189-195.
- Kesner, R.P. (1992). Learning and Memory in Rats With an Emphasis on the Role of the Amygdala. En Aggleton, John P. (ed), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. p: 379-399. New York, NY. Wiley-Liss.
- Kinsbourne, M. and Wood, F. (1990). Short-term memory processes and the amnesic syndrome. En D. Deutsch and J. A. Deutsch (Eds), *Short Term Memory*, Academic Press, p: 258-291.
- Kirkbay, R.J. and Kimble, D.P. (1968). Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Experimental Neurology*, 20: 215-227.
- Kim, H.J., and Routtenberg, A. (1976). Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Research*. 113, 620-625.
- Kim, M. and Davis, M.(1993). Electrolytic lesions of the amygdala block acquisition and expression of fear-potentiated startle even extensive training but do not prevent reacquisition. *Behavioral Neuroscience*, 107: 580-595.

- Kimura M. (1995). Role of basal ganglia in behavioral learning. *Neuroscience Research*, 22: 353-358.
- Klapp, S. T., Marshburn E. A. and Lester P. T. (1983). Short term memory does not involve the "working memory" of information processing: The demise of a common assumption. *Journal of Experimental Psychology*, 112:240-264.
- Krettek, J. E. and Price, J. L. (1978). A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *Journal of Comparative Neurology*, 178, 255-280.
- Liang, K. C. and McGaugh, J. L. (1983). Lesion of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-trial epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, 9:49-58.
- Loughlin S. E. and Fallon J. H. (1984). Substantia nigra and ventral tegmental area projections to cortex: topography and collateralization. *Neuroscience*, 11(2): 425-435.
- Loren, Y., Emson, P. C., Fahrenkrug, J., Njörklund, A., Alumets, J., Häkanson, R., and Sundler, F. (1980). Distribution of vasoactive intestinal polypeptides in the rat and mouse brain. *Neuroscience*, 5: 1953-1976.
- Luria A. R. (1970). The functional organization of the brain. *Scientific American*, 222 (3), 66-72.
- Markowitsch H. J., Kessler J. and Streicher M. (1985). Consequences of serial cortical, hippocampal, and thalamic lesions and different lengths of overtraining on the acquisition and retention of learning tasks. *Behavioral Neuroscience*, 99(2): 233-256.
- Martin, J. H. (1991). Autoradiographic estimation of the extent of reversible inactivation produced by microinjection of lidocaine and mucimol in the rat. *Neuroscience Letters*, vol 127, pp: 160-164.
- McDonald A. J. (1982a). Neurons on the lateral and basolateral amygdaloid nuclei: A Golgi study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 212: 293-312.
- McDonald A. J. (1982b). Cytoarchitecture and projections of the central amygdaloid nucleus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 208: 401-418.
- McDonald A. J. (1992). Cell types and intrinsic connections of the amygdala. In: John P. Aggleton (Ed). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotions, Memory, and Mental Dysfunction*. p: 67-96. Wiley-Liss, Inc.
- McDonald R. J. and White N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems:

- hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, 107(1): 3-22.
- McFarland D. (1987). *The Oxford companion to animal behavior*. Oxford University Press, Suffolk.
- McGaugh, J.L. (1983). Hormonal influences on memory storage. *Journal of American Psychology Association*, 38:161-174.
- Mc Gaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, 12: 255-287.
- Mc Gaugh, J.L., Introini-Collison, I.B., Cahill, L., Kim, M. and Liang K.C. (1992). Involvement of the Amygdala in Neuromodulatory Influences on Memory Storage. En J. P. Aggleton (Ed). *The amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. Wiley-Liss, Inc. p:431-451.
- McGaugh, J.L., Cahill, L., Parent, M.B., Mesches, M.H., Coleman-Mesches, K., and Salinas, J.A. (1995). Involvement of the amígdala in the regulation of memory storage, En McGaugh, J.L; Bermúdez-Rattoni, F. and Prado-Alcalá, R.A. (Ed), *Plasticity in the central nervous system, Learning and memory*. p:17-39. Mahwah, New Jersey. Laurence Erlbaum Associates, Publishers.
- McGeorge A. J. and Faull R. L. (1989). The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*, 29 (3): 503-537.
- Mahut, H., Zola-Morgan, S. and Moss, M. (1982). Hippocampal resection impairs associative learning and recognition memory in the monkey, *Journal of Neuroscience*, 2: 1214-1229.
- Miller E. K., Li Lin and Robert Desimone. (1993). Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *The Journal of neuroscience*, 13(4):1460-1478.
- Miller E. K. and Robert Desimone. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*. Vol: 263, pp: 520-522.
- Morris, R. G., Garrud P., Rawlins J. N. and O'Keefe J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297:681-683.
- Nagahara A. H. and McGaugh, J. L. (1992). Muscimol infused into the medial septal area impairs long-term memory but not short-term memory in inhibitory avoidance, water maze place learning and rewarded alternation tasks. *Brain Research*, 591: 54-61.

- Neill, D. B. & Grossman, S.P. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, May, 71 (2), 311-317.
- Ng, K. T., Gibbs M. E., Crowe, S. F., Sedman, G. L., Hua, F., Zhao, W., O'Dowd, B., Rikard, N., Gibbs, C. L., Syková, E., Svoboda, J., and Jendelová, P. (1992). Molecular Mechanisms of memory formation. *Molecular Neurobiology*, 5: 333-349.
- Ohno, M.; Yamamoto T. and Watanabe S. (1993). Amygdaloid NMDA and Muscarinic receptors involved in working memory performance of rats. *Physiology and Behavior*, 54: 993-997.
- Ottersen, O. P. (1982). Connections of the amygdala in the rat: IV. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections is studied with axonal transport of horseshish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, 205:30-48.
- Packard M. G., Cahill L. and McGaugh J. L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol: 91: 8477-8481.
- Parent A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends of Neuroscience*, vol: 13, pp: 254-258.
- Parent M.B., Tomaz C. and McGaugh J.L. (1992). Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory-impairing effects of posttraining *N*-Methyl -D-Aspartate-Induced Amygdala Lesions. *Behavioral Neurosciences*, 106 (5): 789-797.
- Parent A. & Hazrati L. N. (1993). Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends of Neuroscience*, 16: 111-116.
- Parent, A. & Hazrati L. N. (1994). Multiple striatal representation in primate substantia nigra. *The journal of comparative neurology*, 344: 305-320.
- Paxinos G. and Watson C. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press. p: 162, New York.
- Peinado-Manzano, A. (1987). Intervention of the basolateral amygdala on the retention of one trial versus multiple trial passive avoidance learning. *Medical Science Research*, 15, 245-246.
- Peeke H. V. S., and Herz M. J. (1971). Caudate Nucleus stimulation retroactively impairs complex maze learning in rats. *Science*, 173: 80-82.

- Pérez-Ruiz, C., and Prado-Alcalá, R.A. (1989). Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer. *Brain Research Bulletin*, 22, 599-603.
- Persinger, M.A.; Bureau Y. R. J. and Peredery O. (1994). Dissociation between conditioned taste aversion and radial maze learning seizure-induced multifocal brain damage: Quantitative tests of serial vs. parallel circuit model of memory, *Physiology and Behavior*, 56 (2): 225-235.
- Polgar, S.; Sanberg, P. R. and Kirkby, R. J. (1981). Is the striatum involved in passive avoidance behavior? A commentary. *Physiology and Psychology*, 9: 354-358.
- Prado-Alcalá, R.A. and Cobos -Zapíaín, G.G. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Research*, 138:190-196.
- Prado-Alcalá, Roberto A.; Bermúdez-Rattoni, Federico; Velázquez-Martínez, Federico N. and Bacha M. Gustavo. (1978). Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits. *Life Sciences*, 23: 889-896.
- Prado-Alcalá, Roberto A. & Cobos-Zapíaín, G.G. (1979). Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a 'moving engram'. *Brain Research*, 172: 577-583.
- Prado-Alcalá, R.A.; Kaufmann, P. and Moscona, R. (1980). Scopolamine and KCl injection into de caudate Nucleus. Overtraining-induced protection against deficit of learning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12, 249-253.
- Prado-Alcalá, R. A.; Signoret, L. & Figueroa M. (1981). Time dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into de caudate nucleus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15: 633-636.
- Prado-Alcalá, R.A. (1985). Is cholinergic activity if the caudate nucleus involved in memory?. *Life Sciences*,37: 2135-2142.
- Prado-Alcalá, R.A.; Fernández-Samblancat, M. & Solodkin-Herrera, M. (1985). Injection of Atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22: 243-247.
- Prado-Alcalá, R.A. (1991). Fisiología del aprendizaje y la memoria. En Jesús G. Ninomiya (Ed), *Fisiología Humana y Neurofisiología*. pp: 492-508. El Manual Moderno.

- Prado-Alcalá, R.A. y Quirarte Gina L. (1993). La conducta y la mente. *Información Científica y Tecnológica*, Septiembre, 15 (204): 97-101.
- Prado-Alcalá, R.A. (1995). Chapter 4. Serial and Parallel Processing During Memory Consolidation. En: McGaugh, Bermúdez-Rattoni and Prado-Alcalá (Ed). *Plasticity in the Central Nervous System, Learning and Memory*. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. Mahwah, New Jersey. pp: 57-65.
- Price, J. L. (1981). The efferent projections of the amygdaloid complex in the rat, cat and monkey. En: *The amygdaloid complex*. Y Ben-Ari (De). Amsterdam: Elsevier/Noth-Holland Biomedical Press, 121-132.
- Quirarte, G.L.; Cruz-Morales, S.E.; Cepeda, A.; García-Montañez, M.; Roldán-Roldán, G. and Prado-Alcalá, R. A. (1994). Effects of Central Muscarinic Blockade on Passive Avoidance: Anterograde Amnesia, State Dependency, or Both?. *Behavioral and Neural Biology*. 62, 15-20.
- Quirarte, G.L.; Cruz-Morales, S.E.; Díaz del Guante, M. A.; García M. and Prado-Alcalá, R. A. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, 32: 521-524.
- Ribak, C. E.; Vaughn J. E. and Roberts, E. (1980). The GABA neurons and their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, vol: 187 (2): 261-283.
- Richardson J. S. (1973). The amygdala: historical and functional analysis. *Acta Neurobiol Exp.*, 33 (3): 623-648.
- Roberts, G.W., Woodhams, P. L., Polak, J. M. and Crow, T. J. (1982). Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: The amygdaloid complex. *Neuroscience*, 7: 99-131.
- Routtenberg, Aryeh and Holzman, Nancy. (1973). Memory disruption by electrical stimulation of substantia nigra, pars compacta. *Science*, 6 July, 181: 83-86.
- Sandberg, P.R.; Lehman J., and Fibiger, H. C. (1978). Impaired learning and memory after acid kainic lesions of the striatum. A behavioral model of Huntington's disease. *Brain Research*, 149: 546-551. 8
- Sarter, M. and Markowitsch, H.J. (1985) Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience* 99(2):342-380.

- Schacter D. L., Wang P. L., Tulving E. and Freedman M. (1982). Functional retrograde amnesia: a quantitative case study. *Neuropsychologia*, 20 (5): 523-532.
- Schultz, W., Apicella, P. and Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neurosciences*, 13: 900-913.
- Sierocinska, J.; Nikolaev, E.; Danysz W. and Kaczmarek, L. (1991). Dextrorphan blocks long- but not short-term memory in a passive avoidance tasks in rats. *European Journal of Pharmacology*, 205: 109-111.
- Smith Y. and Parent A. (1986). Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey. *Neuroscience*, 18 (2): 347-371.
- Solana-Figueroa R. and Prado-Alcalá R. A. (1990). Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline. *Life Sciences*, vol: 46, pp: 679-686.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. Oxford University Press.
- Verzeano, M. and Negishi, K. (1960). Neuronal activity in cortical and thalamic networks. *Journal of General Physiology*, 43 sp: 177.
- Vincent, S.; Hokfelt, T.; Christensson I. and Terenius, L. (1982). Immunohistochemical evidence for a dynorphin immunoreactive atriato-nigral pathway. *European Journal of Pharmacology*, Nov. 19, 85(2): 251-152.
- Voorn, P.; Gerfen C. R. & Groenewegen, H. J. (1989). Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *Journal of Comparative Neurology*, 289 (2), 189-201.
- Wyers, E.J. and Deadwyler, S.A. (1971). Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. *Physiology and Behavior*, 6: 97-103.
- Zipser, D., Kehoe, B., Littlewort, G., and Fuster, J. (1993). A Spiking Network Model of Short - Term Active Memory. *The Journal of Neuroscience*, 13 (8): 3406-3420.
- Zola-Morgan, S. M. & Squire, L. R. (1990). The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science*, vol: 250, pp: 288-289.