

31962



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTO DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABA_B
EN LA AMNESIA INDUCIDA POR ESCOPOLAMINA

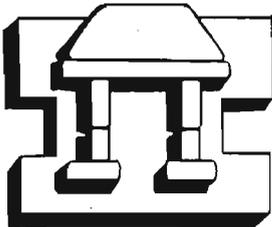
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA CONDUCTUAL

P R E S E N T A :

MARÍA REYES ALTAGRACIA GONZALEZ LÓPEZ



IZTACALA TLALNEPANTLA, EDO. DE MÉXICO.

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SARA E. CRUZ MORALES

2005

m346541



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: González López
María Reyes Altamirano
FECHA: 2/08/05
FIRMA: [Firma]

Este trabajo de tesis se realizó en el laboratorio de Psicofarmacología de la FES Iztacala UNAM, bajo la dirección de la Dra. Sara E. Cruz Morales

RECONOCIMIENTOS

A mi madre en su memoria
porque donde quiera que se encuentre
mis pensamientos la acompañan

A mis hermanos
Lupita, Juana, María, Manuel y Sabino
Para que nunca dejen de perseverar

A mi hijo
Ernesto quien cambió mi vida dándole
un significado de amor que yo no conocía.

A mi esposo
Ernesto que con su ejemplo me ha enseñado
la humildad y la sencillez y por el apoyo que
me ha brindado siempre.

A mi Directora de Tesis:
Dra. Sara con todo mi agradecimiento por la
Paciencia, motivación y los conocimientos que permitieron
la realización de esta tesis.

A mis sinodales:
Dr. Guillermo Cobos quien me convenció sobre
la importancia de la investigación en la formación
médica.
Dr. Juan Manuel Mancilla quien contribuyó para el
mejoramiento de este escrito.
Dr. Jaime Barral quien reforzó mis conocimientos
en el área de neurofisiología para darle un enfoque
más integral a mi tesis.
Dr. Pedro Arriaga quien por la precisión de sus
Comentarios.

A mis compañeros:
Norma por su ejemplo de fortaleza
José y Gina, Benita por ayudarme a comprender más
diversos aspectos psicológicos necesarios en el área
de Psicofarmacología
Miguel, Priscila y a Manuel por permitirme compartir
los conocimientos que he adquirido en este laboratorio.

INDICE

Abreviaturas.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	3
1. Aprendizaje.....	5
2. Memoria.....	13
3. Neurofarmacología de la memoria.....	27
4. Participación de los neurotransmisores acetilcolina y GABA en aprendizaje y memoria....	40
5. Factores que modifican el efecto de las drogas en el aprendizaje y memoria.....	50
6. El cuerpo estriado.....	58
7. Antecedentes.....	67
8. Justificación.....	74
9. Objetivos.....	75
10. Metodología general.....	76
11. Fase experimental.....	81
12. Discusión y conclusiones.....	98
13. Referencias.....	104

ABREVIATURAS

Acetilcolina	ACh
Acetilcolinesterasa	AChE
Acido gamma-aminobutírico	GABA
Baclofen	BAC
Benzodiazepinas	BZD
Calcio	Ca ²⁺
Cloro	Cl ⁻
4-aminopiridina	4-AP
Dopamina	DA
Dinorfina	Dyn
Encefalina	Enc
Estímulo condicionado	EC
Estímulo incondicionado	EI
Faclofen	FAC
Globo pálido interno	Gpe
Globo pálido externo	GPI
Glutamato	Glu
Glutamato descarboxilasa	GAD
2-hidroxisaclofen	2-OHS
Hormona adrenocorticotrópica	ACTH
Intervalo fijo	IF
Lateral interno	IL
Medial dorsal	MD
Memoria de corto plazo	MCP
Memoria de largo plazo	MLP
Neurotensina	Nt
Núcleo subtalámico	STN
Potasio	K ⁺
Potenciación a largo plazo	LTP
Razón fija	RF
Sustancia negra parte compacta	SNC
Sustancia negra parte reticulada	SNr
Transaminasa del GABA	GAT
Transportadores del GABA	GABA-T
Sustancia P	SP
Ventral anterior	VA
Ventral lateral	VL
Zinc	Zn ²⁺

RESUMEN

La administración sistémica e intraestriatal de anticolinérgicos producen amnesia. La administración sistémica e intracerebral de agonistas GABA como el muscimol y el baclofen, producen amnesia, mientras que los antagonistas picrotoxina y bicuculina inducen mejoría en la memoria y aprendizaje en diversas tareas, aunque existen reportes de efectos opuestos. Se ha reportado que el efecto amnésico inducido por escopolamina es revertido por agonistas y antagonistas GABA_A y aunque el mecanismo antiamnésico no es claro, se ha propuesto que existe una interacción entre GABA y acetilcolina (ACh). En el estriado donde hay una gran concentración de ACh y de GABA se ha evaluado *in vitro* la interacción entre estos neurotransmisores y se ha sugerido que las neuronas GABAérgicas son capaces de regular la actividad de ACh estriatal por mecanismos intraestriatales o extraestriatales. Por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del agonista GABA_B baclofen (BAC) y los antagonistas GABA_B flaclofen (FAC) y 2-hidroxisaclofen (2-OHS) sobre la amnesia inducida por escopolamina (ESC) en el estriado dorsal. Se utilizaron ratas Wistar macho entre 250-300 g de peso, implantadas estereotáxicamente con cánulas bilaterales en el cuerpo estriado con las coordenadas: A-P=0 respecto a bregma, L=3 respecto a la sutura sagital, H=-4.5 con relación a la duramadre (König and Klippel, 1963). A los cinco días del post-operatorio, los sujetos (Ss) se entrenaron en evitación inhibitoria (1.0 mA), 5 min después del entrenamiento los grupos recibieron uno de los siguientes tratamientos: ESC (30.0 µg), BAC (1.5µg), FAC (1.0 µg), 2-OHS (1, 2, 4 y 8 µg); la combinación de las mismas dosis de ESC y BAC, o de ESC y FAC, y las dosis de 2 y 8 µg de 2-OHS con la de ESC. Con las dosis utilizada de BAC, FAC y la dosis de 2-OHS (8µg) se evaluó el efecto agonista-antagonista en la misma tarea, manteniendo constante el volumen de 1 µl/min. A las 24 horas se evaluó la retención. Se corroboró otra vez el efecto amnésico de la ESC y el BAC produjo amnesia. El FAC produjo mejoría de la ejecución; La coadministración del BAC más ESC produjo amnesia, mientras que el FAC y el 2-OHS (8 µg) revirtieron el efecto amnésico de la ESC. El FAC y el 2-OHS (8 µg) no revirtieron la amnesia inducida por BAC. Los resultados sugieren que el GABA modula la actividad colinérgica estriatal a través de los receptores GABA_B durante el proceso de consolidación de la memoria.

INTRODUCCIÓN

Desde los años 60's se ha propuesto que en la modulación de la memoria participan diferentes neurotransmisores y neuromoduladores (Squire, 1987). Con base en estudios farmacológicos realizados en animales y humanos se ha propuesto que la acetilcolina juega un papel crítico en la modulación de la memoria. Durante muchos años prevaleció la idea de que un solo neurotransmisor, liberado por una vía específica del cerebro es el responsable de una función y una patología. Con el descubrimiento de la coexistencia y co-liberación de varios neurotransmisores por una misma terminal presináptica, los conceptos han cambiado de modo importante, hoy se sabe que una función o serie de funciones codificadas en circuitos específicos del cerebro están mediadas por la interacción sináptica de varios sistemas neurotransmisores (Shepherd & Koch, 1998). La interacción de neurotransmisores es el foco actual de una intensa labor de investigación. En particular la interacción entre glutamato, dopamina, acetilcolina y ácido gama-amino-butírico (GABA) en zonas del cerebro como el cuerpo estriado han recibido especial atención por sus implicaciones en los sustratos neuroquímicos alterados de ciertas enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y también en el proceso normal del envejecimiento. Igualmente la interacción de estos neurotransmisores ha sido relevante para entender e identificar los circuitos cerebrales que participan en la formación de la memoria y como pueden ser bloqueados o activados por drogas.

La participación del cuerpo estriado como un sustrato anatómico de la memoria, ha sido estudiada por investigadores como Divac, White y Prado-Alcalá desde los 60's hasta la fecha (Divac, Enger & Swarcbert, 1967; Prado-Alcalá, Grinberg, Arditti, García, Prieto & Brust-Carmona, 1975; White, 1997). La constitución neuroquímica del estriado en el que se han localizado diversos neurotransmisores, ha permitido evaluar la interacción entre sistemas de neurotransmisores.

Existen numerosos reportes que relacionan la administración de los agonistas colinérgicos con la mejoría en el aprendizaje y la memoria de diversas tareas y de las drogas anticolinérgicas con el deterioro en la ejecución de una gran variedad de tareas. El GABA ha sido propuesto como un modulador de la memoria recientemente y existen estudios donde se ha reportado que los antagonistas GABAérgicos (Brioni & McGaugh 1988; Enna & Bowery, 1997) producen facilitación en la consolidación de la memoria, mientras que los agonistas GABA la deterioran (Castellano & McGaugh 1989). No obstante existen algunos estudios con resultados

contradictorios (Nabeshima, Noda, Itoh & Kameyama, 1988).

Debido a que el estriado está constituido por un 95% de células espinosas medianas que liberan GABA y además contiene un alto contenido de acetilcolina de las interneuronas colinérgicas (Bolam, Hanley, Booth & Bevan, 2000; Pfister, 1994), se ha pensado que estos dos sistemas pudieran interactuar y modular la consolidación de la memoria (Dudchenko & Sarter, 1991). La propuesta sobre la interacción de drogas colinérgicas y GABAérgicas en la memoria se ha visto reforzada por datos donde se muestra la efectividad de los antagonistas GABAA, para revertir la amnesia inducida por escopolamina; mientras que la administración del agonista GABAA, muscimol induce amnesia y potencia la amnesia inducida por escopolamina (Cruz-Morales, 1992). Se ha propuesto que en el neostriado las neuronas GABA ejercen una influencia inhibitoria en las interneuronas colinérgicas (DiFiglia, 1987; Bolam & Izzo, 1987). Se ha sugerido que la liberación de acetilcolina del estriado es directamente modulada por la estimulación de receptores GABAA localizados en neuronas colinérgicas e indirectamente por la estimulación de receptores localizados en otras neuronas que hacen sinapsis con neuronas colinérgicas. Con la técnica de microdiálisis se demostró que los agonistas GABAérgicos muscimol y baclofen administrados en el estriado redujeron los niveles de acetilcolina y que estos efectos fueron revertidos por la administración de los antagonistas bicuculina y 2-hidroxisaclofen, aunque el efecto fue menos pronunciado para los compuestos con afinidad a los receptores GABAB (Anderson, Kuo, Chase & Engber, 1993).

Con el fin de obtener más información sobre la interacción del sistema GABAérgico y colinérgico en el estriado en la consolidación de la memoria, se evaluó el efecto de agonistas y antagonistas GABAB en el estriado sobre la amnesia inducida por escopolamina en una tarea de evitación inhibitoria.

1. APRENDIZAJE

Aunque existen diversas teorías acerca del aprendizaje, hasta la fecha ha resultado difícil dar una definición satisfactoria y precisa de aprendizaje.

1.1 Definición. Una definición de aprendizaje que incluye diversos aspectos de interés para nuestro análisis es la que considera el aprendizaje como un cambio relativamente permanente en la conducta individual o en el potencial de conducta de un sujeto, que ocurre como resultado de la experiencia, para adaptarse a algún cambio del medio ambiente, en esta definición se eliminan la fatiga y los factores motivacionales como posibles causas del cambio, también se excluyen como causas los factores madurativos (Bower & Hilgard, 1996). El aprendizaje se identifica como un cambio en la conducta aunque a veces no es visible, dando como resultado un aumento o un descenso en la respuesta. Los cambios conductuales debidos al aprendizaje tienden a ser específicos a la respuesta practicada y sus resultados son duraderos.

1.2 Tipos de aprendizaje. El aprendizaje incluye diversos tipos, de los cuales se revisarán dos categorías básicas que son el aprendizaje asociativo y el no asociativo.

1.2.1. El aprendizaje no asociativo. Resulta de la exposición repetida de un animal con un solo tipo de estímulo, y es considerado también como aprendizaje simple, la habituación, la sensibilización y la impronta son ejemplos de este tipo de aprendizaje.

Habitución. Es un tipo de aprendizaje que consiste en la reducción gradual de una respuesta a un estímulo incondicionado y es producto de una estimulación repetida y específica. En la habituación, el sujeto “aprende” las propiedades de un estímulo novedoso inofensivo, cuando éste es repetido y “aprende” a suprimir la respuesta hasta un nivel casi imperceptible cuando el estímulo se repite en encuentros sucesivos. Cualquier cambio en el estímulo específico va a dar como resultado que la respuesta se reinstale. La habituación es la forma más elemental de aprendizaje implícito. En la *aplysia californica* la habituación en el reflejo de retirada de la branquia del animal provoca cambios a nivel sináptico, ya que cuando el estímulo se presenta repetidamente, los potenciales sinápticos producidos por las neuronas sensoriales en las interneuronas y en las motoneuronas se vuelven progresivamente menores. La disminución de la transmisión sináptica en la *aplysia californica* ha sido interpretada como una consecuencia de la disminución de transmisor químico liberado en la terminal presináptica (Cohen, Kaplan, Kandel & Hawkins, 1997), o como resultado de adaptación, de internalización de receptores o cadenas de señalización intracelular (Smith, 2002).

Sensibilización. La sensibilización es un tipo de aprendizaje no asociativo más complejo que la habituación y se encuentra ampliamente distribuido en el reino animal. En la sensibilización se genera un incremento en la respuesta ante una amplia variedad de estímulos ambientales, y esta respuesta aumenta conforme hay presentaciones repetidas del estímulo. La sensibilización se ha analizado en el sistema nervioso de invertebrados como la *aplysia*.

Los experimentos realizados por Antonov, Kandel & Hawkins (1999), demostraron que la estimulación del sifón (órgano que utiliza para la expulsión del agua de mar), con un choque eléctrico durante 1 seg, a 25 mA con intervalos de 2 seg ocasiona que el animal contraiga las branquias. La estimulación provocó un incremento en la retirada del sifón en el ensayo 2 comparado con el ensayo 1. El análisis de estas conductas en la *aplysia* y otras similares en los vertebrados, han evidenciado que la sensibilización, tiene una forma a corto plazo, que dura minutos y otra a largo plazo que dura días y semanas. En la *aplysia*, una sola sesión de entrenamiento produce una sensibilización a corto plazo de sólo unos minutos, mientras que cuatro sesiones de entrenamiento producen una sensibilización a largo plazo durante un día y repeticiones adicionales consiguen una sensibilización que permanece durante una semana o más (Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

Impronta. La impronta es una forma de aprendizaje que está vinculada con la “preparación biológica” de un sujeto a cierta edad sobre una conducta específica de la especie. La impronta se desarrolla en periodos críticos del desarrollo, cuando el animal joven sólo depende del cuidador primario. Este aprendizaje se ha observado en las aves y fueron los etólogos Hess y Lorenz (ver Bower & Hilgard, 1996) quienes observaron que los pequeños gansos y patos, al nacer y seguir a su madre inmediatamente quedaban influidos por ella, y que en el futuro seguirían cualquier animal con aspecto similar a ella; es decir a lo que consideraban sus congéneres.

Los seres vivos cuentan con una predisposición innata a comportarse de determinada manera, desarrollan una pauta de acción fija y estas conductas se desencadenan generalmente por un estímulo específico que puede llamarse estímulo signo y dado a que la emisión de pautas de acción fijas son reforzantes se cree que los animales buscan el estímulo signo apropiado y desarrollan aquellas conductas que llevan a tener acceso a la oportunidad de emitir esa pauta de acción fija que por lo general conduce al sujeto a su supervivencia. El objeto sobre el que se

realiza la impronta tiene que cumplir ciertas condiciones, como son la dependencia de un periodo crítico; que no difiera excesivamente en el tamaño, por ejemplo que sea muy grande o muy pequeño y que desarrolle una forma de dependencia o de interdependencia a través de un estímulo apetitivo que puede ser alimento o cuidado (Bower & Hilgard, 1996).

1.2.2. El aprendizaje asociativo. Este tipo de aprendizaje involucra la formación de asociaciones de estímulos, y los sujetos aprenden la relación entre diferentes eventos y su medio ambiente. El condicionamiento es una forma de aprendizaje que se estudia en situaciones de laboratorio cuidadosamente controladas y posibilita la evaluación de los principios básicos del aprendizaje. Los dos modelos básicos de aprendizaje asociativo son el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental.

Condicionamiento clásico. Este tipo de condicionamiento también se denomina respondiente, porque en él se produce una asociación entre un estímulo neutro (EN) y un estímulo incondicionado que provoca una respuesta o conducta refleja. Es una de las formas de aprendizaje más estudiadas, después de los primeros estudios de Pavlov (1927). Ya que la respuesta condicionada es muy similar a la respuesta refleja producida por el estímulo incondicionado, al proceso de condicionamiento clásico también se le conoce como reflejo condicionado. Las conductas reflejas que se consideran para evaluar el condicionamiento clásico son incondicionadas, controladas por estímulos evocadores que las preceden inmediatamente. Aparecen las mismas respuestas incondicionadas en todos los individuos de la misma especie.

En este tipo de condicionamiento participan: 1) el estímulo incondicionado (EI) que es un estímulo que provoca una respuesta de forma incondicional. Por ejemplo una luz (EI) provoca una respuesta refleja de contracción de la pupila, 2) la respuesta incondicionada (RI) es la respuesta provocada por el EI, en el ejemplo anterior sería el reflejo de la contracción de la pupila; 3) el estímulo neutro (EN) es un estímulo que no provoca la respuesta en principio, sin embargo el EN produce un reflejo de orientación. En una experiencia de condicionamiento clásico se aparean el EN con el EI y después de la asociación, el EN adquiere la función de un estímulo condicionado (EC) y 4) la respuesta condicionada (RC) es una respuesta similar a la RI y ocurre cuando el EN se ha asociado con el EI.

La principal característica del condicionamiento clásico es que los eventos o estímulos se le presentan al sujeto independientemente de su conducta. La posición temporal del EC respecto al EI puede variar en el condicionamiento clásico, estos arreglos afectan el tipo y la fuerza del

condicionamiento. En el condicionamiento simultáneo el EC es presentado al mismo tiempo que el EI. Durante el procedimiento del condicionamiento de demora, el EC se inicia antes del EI y dura al menos hasta el comienzo de éste. En el procedimiento de huella el EC aparece y desaparece antes de que se presente el EI, de forma que queda un intervalo vacío entre la desaparición del EC y el comienzo del EI. Para el procedimiento denominado condicionamiento hacia atrás, el EC sigue al EI. En el condicionamiento temporal hay un arreglo de reforzamiento periódico durante el cual el EI se presenta cada vez que ocurre un intervalo temporal definido y este ciclo se repite a menudo, a la larga el sujeto aprende a dar la RC cerca del momento esperado para la presentación del EI. Numerosos estudios han demostrado que los procedimientos de huella y de demora producen un condicionamiento superior al que se obtiene con los procedimientos de condicionamiento simultáneo y hacia atrás, es decir el EC debe preceder al EI y a menudo debe hacerlo dentro de un intervalo crítico (Tarpay, 1978). En el condicionamiento clásico además de la contigüidad temporal en la presentación de los dos estímulos, se debe considerar lo sorprendente e inesperado del EI o sea que el condicionamiento clásico se desarrolla mejor si además de la contigüidad de estímulos hay también una contingencia real entre los estímulos condicionado e incondicionado (Kandel et al., 1997).

Condicionamiento operante o instrumental. Thorndike en 1932 propuso que el aprendizaje ocurría cuando los organismos emitían espontáneamente, un número indeterminado de respuestas que forman parte de su repertorio conductual, si alguna de esas respuestas era seguida por algún evento o estímulo favorable para el organismo, entonces esa conducta tendería a repetirse. En este caso, también se veía un cambio en la conducta, en forma de un incremento en la frecuencia de aparición de la respuesta en cuestión. A las respuestas o conductas emitidas espontáneamente por un organismo les llamó respuestas instrumentales. La operación básica que define el condicionamiento instrumental es que a la conducta del sujeto le sigue una consecuencia reforzante y es contingente.

En el condicionamiento instrumental las conductas emitidas por los sujetos se les denomina respuestas y a las consecuencias se les llama reforzadores. Un reforzador es cualquier estímulo o evento que incrementa la probabilidad de que una conducta se repita, en este sentido se puede hablar de dos tipos de reforzadores, el positivo y el negativo. El reforzador positivo se produce siempre que la presencia de un suceso después de una conducta aumente la probabilidad de que dicha conducta ocurra en situaciones similares. El reforzador negativo ocurre siempre que

la ausencia de un estímulo aversivo o consecuencia específica posterior a la conducta aumenta la probabilidad de ocurrencia de dicha conducta.

El reforzamiento es la presentación de un reforzador en una relación temporal especificada respecto a una respuesta, mediante el reforzamiento se fortalece e intensifican ciertas respuestas. El condicionamiento instrumental se refiere al fortalecimiento de la conducta por el reforzamiento, por lo que un estímulo ante el que se refuerza una respuesta puede convertirse en un reforzador condicionado.

En el reforzamiento negativo la respuesta del sujeto termina (escape) o pospone (evitación) la presentación de un estímulo aversivo. Para Kimble (1985 citado en Bower & Hilgard, 1996) hay cuatro tipos de experimentos de condicionamiento instrumental que son el de recompensa, omisión, castigo, evitación y escape.

1.3 Condicionamiento de escape y evitación. Entre los procedimientos conductuales que se utilizan para el estudio y caracterización de la memoria y el aprendizaje, están los que implican dar respuestas de escape o evitación ante la presentación de un estímulo aversivo. Entre estos procedimientos se encuentran el condicionamiento de escape, evitación pasiva y evitación activa.

En el condicionamiento de escape la respuesta especificada termina la presentación de un estímulo aversivo o impide su aparición. En el escape se refuerza de una manera negativa, porque termina con una condición aversiva, incluso si el evento percibido como aversivo por el sujeto, es considerado como sólo ligeramente aversivo y demasiado débil para suprimir la conducta. En el experimento típico de condicionamiento de escape se presenta un estímulo aversivo y la respuesta del sujeto termina con la presentación del estímulo aversivo.

El ensayo de escape involucra: a) una situación aversiva que está definida por la presencia continua del estímulo aversivo; b) una oportunidad para que ocurran las respuestas, al responder se termina la situación aversiva y se aumenta la probabilidad de ocurrencia de la respuesta que terminó con el estímulo aversivo.

Las conductas de escape incluyen respuestas locomotoras, mediante las cuales el sujeto se desplaza fuera del lugar donde se halla el estímulo aversivo, estas respuestas terminan la presentación del estímulo. Entre los estímulos aversivos más utilizados en la investigación animal se encuentran una descarga eléctrica aplicada a las patas del animal a través del piso, la inmersión en agua fría, la estimulación sensorial de intensidad alta, entre otros.

El condicionamiento de evitación es una forma de condicionamiento tanto instrumental como clásico, en el que la respuesta previene la presentación de un estímulo aversivo. Por ejemplo en el procedimiento de evitación activa de dos vías, en el que se utiliza como estímulo incondicionado un choque (EI), la respuesta instrumental (RC) del sujeto es que cruce al compartimento contrario cuando escucha un sonido que actúa como EC y que predice la presentación del EI, esta respuesta ocurre antes de terminar el intervalo EC-EI. Entre los componentes clásicos en esta tarea se incluyen una serie de respuestas incondicionadas como son la taquicardia, la sudoración, la piloerección, la defecación entre otras.

Mowrer (1960) identificó los componentes clásicos e instrumentales de la secuencia de una respuesta de evitación y de acuerdo a este autor, se adquiere miedo al EC según principios pavlovianos y la respuesta motora según principios instrumentales, siendo el reforzamiento la reducción del miedo.

Mowrer (1960) suponía que la respuesta motora se realizaba primero para escapar de la descarga, pero luego esa respuesta se anticipaba, de forma que en los siguientes ensayos el animal ejecutaría una respuesta de evitación motivada por el miedo adquirido. La reducción del miedo es una forma de reforzamiento negativo (Domjan, 1998). Otra función del EC es informar al sujeto cuándo debe responder y la terminación del EC informa que se ha realizado la respuesta correcta. Los sujetos desarrollan un sentido del intervalo de tiempo transcurrido entre las descargas, a consecuencia de lo cual el propio intervalo temporal actúa como EC, o sea que el EC no tiene por qué ser una señal externa, sino que incluso los estímulos internos que ocurren durante el intervalo temporal pueden actuar como EC y su terminación como reforzador (Tarpay, 1978). Antes de que la reducción del miedo pueda proporcionar un reforzamiento instrumental para la respuesta de evitación, se ha de condicionar el miedo al estímulo de aviso. Por lo tanto el condicionamiento clásico de miedo es un prerequisite para el componente instrumental en esta teoría. Cada vez que el sujeto realiza la respuesta de evitación, el EI aversivo se omite, con lo que el estímulo de aviso termina presentándose sin ir seguido por el EI. Cuando la respuesta de evitación ha sido bien aprendida persiste durante largos períodos, incluso aunque los estímulos aversivos no se presenten (Domjan, 1998).

Los procedimientos de evitación pueden ser de dos tipos: evitación señalada y evitación no señalada. En la primera se presenta un estímulo discriminativo exteroceptivo una luz, o un sonido que señala la presentación del estímulo aversivo ante el cual el sujeto emite una respuesta

que pospone la presentación del estímulo aversivo (Honig, 1980).

Los primeros experimentos de evitación activa se realizaron en una caja dividida en dos compartimentos que podían ser electrificados. Si el sujeto empieza en el izquierdo, tiene que pasar al derecho para evitar la descarga. Como los ensayos pueden empezar en cualquiera de los dos lados, ambos lados de la caja son potencialmente peligrosos.

El procedimiento de evitación activa recibe este nombre porque el sujeto tiene que dar una respuesta que consiste en cruzar de un compartimento a otro para evitar el choque, los ensayos pueden comenzar tanto en el lado izquierdo como en el derecho, dependiendo del compartimento en el que se encuentre el sujeto, la respuesta de evitación activa es siempre pasar al lado opuesto. En el caso del procedimiento en dos sentidos el estímulo aversivo se presenta en ambos compartimentos y el sujeto tiene que alternar los compartimentos para evitar el estímulo aversivo (Domjan, 1998).

Algunas hipótesis consideran que los organismos responden a las situaciones aversivas con una jerarquía de respuestas defensivas incondicionales a las que Bolles (1970) denominó respuestas de defensa específicas de la especie, las cuales durante los momentos iniciales del aprendizaje de evitación incluyen inmovilidad, huida y lucha. Así mismo, se ha sugerido que estas respuestas concretas dependen de la naturaleza del estímulo aversivo y de las oportunidades de respuesta proporcionadas por el ambiente. De tal manera que si está disponible un medio de escape familiar y eficaz, lo más probable es que el sujeto intente huir cuando se encuentre ante el estímulo aversivo. Sin una ruta de escape familiar, la inmovilidad será la respuesta que predomine.

Evitación pasiva o inhibitoria. Este procedimiento es un tipo de aprendizaje de evitación de un sentido o una sola vía, e involucra aprender a evitar un estímulo aversivo permaneciendo pasivo o inactivo en el compartimento de seguridad. Generalmente en el procedimiento de evitación pasiva (como ha sido llamado este procedimiento durante muchos años) no se ve afectada la conducta exploratoria, ya que los sujetos siguen presentando aproximaciones repetidas dentro de los límites en la zona segura. Los investigadores Netto e Izquierdo (1985) sugirieron usar el término de evitación inhibitoria en lugar de evitación pasiva.

La respuesta en evitación inhibitoria es generalmente adquirida en un solo ensayo, y es ideal para estudiar los procesos iniciados por tratamientos pre o post-entrenamiento (Gold, 1986). La respuesta en el procedimiento de evitación inhibitoria involucra una respuesta definida

por la represión específica de la tendencia natural de los sujetos a explorar una plataforma, un lugar novedoso, o cruzar a una zona oscura en donde han recibido un estímulo aversivo. Las latencias para realizar la respuesta de desplazamiento del lado seguro a la zona de castigo se consideran como índice de aprendizaje. Las latencias bajas son interpretadas como índices de amnesia y las latencias altas indican buena retención. Hay muchas variantes del procedimiento de evitación inhibitoria, por ejemplo en los roedores no pasan a través de una puerta a un compartimento donde ellos recibirán un choque; las mariposas, no entran a lugares con olores fuertes; los pollos no pican semillas amargas, y los humanos no cruzan una calle sin mirar (Gold, 1986; Tarpay, 1978).

2. MEMORIA

Quizá una de las áreas más interesantes en las neurociencias, es la investigación de los mecanismos que participan en la formación de la memoria. Durante las últimas décadas se han utilizado modelos animales, como una estrategia para entender algunos de los procesos que ocurren a nivel conductual y neuronal.

2.1 Definición. La memoria es un proceso que permite registrar, codificar, consolidar, almacenar, y recuperar diferentes tipos de información.

Su principal papel posiblemente radique en proporcionar información de eventos pasados, ya que en la memoria persiste la información en el tiempo, de ahí que la medida del tiempo sea uno de los parámetros que se utilizan para analizar los procesos mnémicos en diferentes fases (Squire, 1987).

2.2 Fases de la memoria.

Fase de adquisición. Esta fase corresponde a la entrada de la información, en ella participan los órganos sensoriales que transportan la información acerca del medio en el que se encuentra el sujeto. Los estudios del aprendizaje que se centran en el estadio de adquisición, que experimentalmente corresponde al entrenamiento manipulan o varían las condiciones de la adquisición manteniendo constantes las condiciones de retención y recuperación (Aguado, 2001).

Fase de recuperación o retención. Esta etapa corresponde a la salida de la información almacenada. En esta etapa el sujeto tiene que seleccionar del sistema de memoria los elementos que sean útiles en la elaboración de la respuesta. La recuperación de la información aprendida se muestra por la expresión de la respuesta en las pruebas. Las pruebas de evocación libre o guiada y el reconocimiento son las medidas de laboratorio más frecuentes de exploración de la memoria. En los estudios en que se evalúa la retención de la memoria, se mantienen constantes las condiciones de adquisición, variando el intervalo de retención.

Fase de almacenamiento o consolidación. Esta etapa se refiere al almacenamiento de la información codificada para utilizarse posteriormente. En esta etapa se refuerza la adquisición y la información se procesa de un almacén de memoria de corto plazo a un almacén a largo plazo (Brioni & McGaugh, 1988). El concepto de consolidación de la memoria se originó en la

hipótesis de "Consolidación-perseveración" propuesta por Mueller y Pilzecker en 1900 (ver Izquierdo, 1989), quienes propusieron que los trazos de memoria persisten en el cerebro hasta que ellos han sido consolidados y que mientras esto ocurre, son sensibles a interferencias. La hipótesis de Mueller y Pilzecker, sugiere que el aprendizaje no se completa cuando termina el entrenamiento ya que existe un proceso de perseverancia neural de la información aprendida, bajo el cual la memoria pasa gradualmente de una forma lábil a una forma fija o consolidada. Posteriormente Lorente de Nó (1938), Hilgard y Marquis (1940) sugirieron que la estimulación produce una reverberación pasajera de la actividad neural y el periodo que sucede a la ocurrencia de un acontecimiento y su registro permanente, depende de la capacidad de los circuitos neurales específicos para sostener la actividad de reverberación hasta que se realiza el almacenamiento estructural o químico permanente. Hebb (1949) puso de manifiesto la idea de que la memoria está relacionada con cambios morfológicos y sugirió que las sinapsis podían experimentar cambios funcionales como resultado de su uso. La teoría de Hebb propuso que la memoria está representada por ensambles celulares que están involucrados en circuitos reverberantes donde la actividad neural iniciada por una experiencia de aprendizaje, permanece en un estado lábil y puede interrumpirse por eventos externos. Con el paso del tiempo, ocurre el cambio sináptico en los ensambles y de esta manera la consolidación de la memoria se hace más permanente y es menos susceptible a interrumpirse. Hebb sugirió que la memoria de corto plazo podía mantenerse en la actividad reverberatoria de tales circuitos y la producción de cambios sinápticos neurales eran necesarios para la formación de la memoria de largo plazo. La eficacia de la transmisión del mensaje nervioso a través de las sinapsis podría cambiar en función de la actividad de las neuronas presináptica (A) y postsináptica (B). Si la célula A excita a la célula B se genera un ensamble y el disparo repetido en una o ambas células actúa como un circuito reverberante que induce cambios funcionales o estructurales a través de la plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica equivale a la modificación de las ramificaciones sinápticas y se ha propuesto que la información se almacena en el cerebro gracias a la plasticidad de las sinapsis (Kandel et al., 1997). El tipo de aprendizaje propuesto por Hebb y que genera modificación sináptica se ha evidenciado también por los estudios de la potenciación a largo plazo (LTP). Bliss y Lomo (1973) encontraron que breves trenes de alta frecuencia aplicados a las aferentes excitatorias del hipocampo aumentaban la transmisión sináptica que podía durar días y aun semanas en animales intactos. Desde su descubrimiento, la LTP de la transmisión sináptica

excitatoria del hipocampo se ha utilizado como un modelo experimental primario para examinar los mecanismos sinápticos del aprendizaje y la memoria. La LTP es un fenómeno excitatorio eléctrico y químico, que se genera por la estimulación eléctrica repetida de una vía neural donde los potenciales presinápticos aislados inducen fácilmente impulsos eléctricos en las neuronas postsinápticas y mejoran la eficacia de las sinapsis.

La LTP culmina en una cascada de eventos inter e intracelulares donde intervienen neurotransmisores, cadenas de señalización, en el que se activan enzimas, y también se sintetizan nuevas proteínas generando cambios dendríticos (Izquierdo & Medina, 1997). Se ha encontrado que la LTP en el hipocampo produce dos tipos de cambio estructural en las dendritas, primero se observó un incremento en el número de un tipo de sinapsis y un cambio en las espinas dendríticas. El cambio en las espinas desaparece pocas horas después, pero el incremento en el número sináptico persiste. Aunque el papel de la LTP en la memoria conductual no es muy claro se ha encontrado la presencia de la LTP en áreas cerebrales que intervienen en los procesos de aprendizaje y memoria en: A) el aprendizaje de discriminación olfatoria (Lynch, Granger, & Staubli, 1991), B) en evitación inhibitoria en ratas mediante la administración de fármacos en amígdala, en hipocampo, en septum y en corteza entorrinal (Izquierdo, 1995), en el cerebelo (Thompson & Tracy, 1995), en la corteza cerebral se ha encontrado en la corteza visual, sensoriomotriz, o prefrontal que se encuentran implicadas en la memoria cognoscitiva, C) se ha detectado en el estriado que se que se ha relacionado con la memoria de procedimiento (Lynch, et al., 1991; Wickens & Oorschot, 2000).

Se cree que es durante el periodo de la consolidación cuando se realiza el procesamiento de la información, y los cambios sinápticos permiten que sea almacenada, y que se genera el intervalo de retención que permite al sujeto recordar durante la prueba algo acerca de los estímulos utilizados durante el entrenamiento (Izquierdo, 1989; Kandel et al., 1997; Domjan, 1998).

Si la memoria involucra cambios morfológicos que incrementan la conectividad parece natural suponer que el olvido resulta de la interrupción del proceso neural o de la regresión completa o incompleta de estos cambios y refleja en parte una pérdida de la información almacenada, porque no se realizó la adquisición o se interrumpió la consolidación. El olvido ocurre continuamente, y los experimentos conductuales muestran que cuando un material es bien aprendido inicialmente, el olvido puede ocurrir gradualmente en periodo de horas o durante

muchos años después de los cuales una cantidad apreciable de memoria permanece aún. Algunos investigadores consideran que la memoria persiste, pero que lo que ocurre es que decremente la accesibilidad a ella (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2002).

Los experimentos realizados mediante la administración de drogas que influyen en el aprendizaje y la memoria son muy abundantes. Muchos resultados indican la modificación de los procesos que intervienen en el almacenamiento o en la recuperación de la información. La consolidación puede mejorar o deteriorarse por drogas, hormonas o más entrenamiento cuando se administran en la fase de post-entrenamiento. Se ha sugerido de manera general que los tratamientos post-entrenamiento que deterioran o mejoran la consolidación son más efectivos cuando se administran en intervalos cortos post-entrenamiento.

Algunas de las drogas que producen deterioro de la consolidación, incluyen drogas convulsivantes, inhibidores de la síntesis de proteínas, drogas anticolinérgicas y los barbitúricos entre otras. La mejoría de la consolidación se ha encontrado con la administración de drogas como la estriquina, la picrotoxina, el pentilentetrazol, estimulantes como la cafeína, las anfetaminas, drogas colinérgicas como la fisostigmina y también se ha obtenido mejoría con la estimulación eléctrica de baja intensidad en regiones específicas del cerebro (McGaugh, 1973). Los estudios experimentales que han evaluado la modulación de diversos sistemas endógenos que son activados por las experiencias del aprendizaje durante el periodo del post-entrenamiento, encontraron que hormonas como la adrenalina, la ACTH, la corticosterona, la sustancia P, la colecistoquinina, la vasopresina y las B endorfinas, favorecen el reforzamiento de los trazos de memoria que siguen después de la adquisición y pueden influir en la manera como se transmiten, procesan y almacenan los recuerdos durante la consolidación. Por lo que los investigadores Izquierdo y Medina sugieren que deben igualarse las condiciones experimentales en las pruebas de retención cuando se administran drogas en el periodo del post-entrenamiento (Izquierdo, 1989; Izquierdo & Medina, 1997). Aunque la hipótesis de la consolidación ha probado ser viable, y ha estimulado la investigación experimental de la memoria en animales, se han realizado pocas investigaciones en humanos (Cahill & McGaugh, 1996). Las investigaciones experimentales sobre la consolidación de la memoria deberán aún contestar y formular varias preguntas.

2.3 Clasificación de la memoria. Para clasificar la memoria se han utilizado distintos criterios en las que se consideran parámetros como el temporal, el secuencial y el de dominio. El

parámetro temporal divide la memoria en memoria a corto plazo y memoria a largo plazo según el tiempo que persista la información en la memoria. Atkinson y Shiffrin (1968), distinguen tres tipos de memoria en función del tiempo.

1) La memoria sensorial que mantiene la información durante milisegundos, y se distinguen subtipos en función de la modalidad de la información: icónica (visual), ecoica (auditiva), táctil, etc.

2) La memoria a corto plazo (MCP), es un sistema que mantiene temporalmente la información recién percibida, es más duradera que la memoria sensorial y ha sido referida también como memoria de trabajo; es la que se utiliza para razonar y solucionar problemas, efectuar cálculos mentales, comprender el lenguaje y realizar ejecuciones (Aguado, 2001); actúa como un controlador de la atención y dirige temporalmente la información en los bucles o borradores fonológicos, articulatorios, visuoespaciales y visuoperceptivos. La MCP tiene capacidad limitada y retiene la información sólo temporalmente por segundos o minutos y después será incorporada o transferida a un sistema más estable en la memoria a largo plazo.

3) Memoria a largo plazo (MLP). En este tipo de memoria los recuerdos duran días, semanas o toda la vida. Como se citó previamente, existen recuerdos de corto plazo que pueden ser almacenados en el sistema de memoria de largo plazo gracias al proceso de consolidación. Hebb (1949) describió este proceso como la fase estable, estructural y duradera de la memoria que ocurre en el sistema nervioso y Squire (1987) sugirió que la formación de la MLP implica cambios metabólicos, morfológicos en los que participan la síntesis de proteínas para hacer los recuerdos más permanentes. Squire propuso un sistema de clasificación de la memoria de largo plazo, en el que se subdivide, inicialmente en dos tipos: memoria declarativa y memoria no declarativa (Figura 1).

La memoria declarativa. Es conocida también como memoria explícita, se refiere a la codificación de la información sobre acontecimientos autobiográficos así como el reconocimiento de hechos. Su formación depende de procesos cognitivos tales como evaluación, comparación e inferencia. En la memoria declarativa hay recuerdos conscientes de la información. La memoria declarativa se ha subdividido a su vez en memoria reciente y remota. La memoria reciente mantiene la información de minutos a días dando lugar a dos subtipos: memoria retrospectiva y memoria prospectiva. La memoria retrospectiva es la memoria para las tareas cotidianas recientes o de hechos recientes, de hace unas cuantas horas, se refieren a

eventos pasados. La memoria prospectiva se refiere a la información acerca de un evento futuro posible como pagar el alquiler a principios del mes, tomar medicación a determinadas horas, etc. (Aguado, 2001).

En la memoria declarativa remota se distinguen la memoria semántica y la memoria episódica. La memoria semántica se refiere a conocimientos de palabras, hechos, conceptos, vocabulario sin ninguna relación temporal. La memoria episódica recuerda información acerca de datos de eventos en una etapa de la vida, es autobiográfica. Los déficits de memoria episódica son comunes en pacientes con enfermedad de Alzheimer en los estadios iniciales del trastorno y se atribuyen a la desconexión del hipocampo y los sistemas de análisis sensorial mientras que en las etapas tardías aparecen los déficits en la memoria semántica y se asocian con la expansión de la enfermedad a la neocorteza temporal.

La memoria no declarativa o implícita. Es la que se manifiesta conductualmente sin que el sujeto sea capaz de describir la información que utiliza y sin necesidad de que deba ser consciente del hecho de que adquirió esa habilidad. Es la memoria que corresponde a las habilidades y cambios en la conducta que no requieren intención ni consciencia, es de carácter automático o reflejo y su formación y evocación no dependen por completo de la conciencia o de procesos cognoscitivos. Se piensa que la memoria implícita de una tarea determinada se asocia estrechamente con la actividad de determinados sistemas sensoriales y motores implicados con el aprendizaje de la tarea; por lo que la memoria implícita puede estudiarse en diversos sistemas reflejos tanto en vertebrados como en invertebrados. La memoria implícita puede formarse a través de los aprendizajes de tipo asociativo y no asociativo como el “priming” (preparación). El priming es un procedimiento en el cual la ejecución de una tarea es facilitada o deteriorada por la información a la que se tuvo acceso recientemente. En las tareas de Priming se presentan los estímulos completos en el entrenamiento y durante la prueba se muestran sólo indicios, como fragmentos de un dibujo, o de una palabra por ejemplo, y el participante debe completar la palabra o el dibujo. Graf y Shacter (1985) realizaron experimentos sobre priming en pacientes amnésicos a los que se les facilitó identificar palabras u otros objetos perceptuales basados en la exposición de indicios. Al igual que los pacientes normales, los pacientes amnésicos presentan esta habilidad, aunque no son capaces de recordar una palabra en una prueba de reconocimiento. Es decir, la habilidad del “priming” no se afecta debido a la amnesia. También se han incluido como subtipos de la memoria implícita al aprendizaje asociativo, al aprendizaje no asociativo y

al aprendizaje de habilidades motoras, perceptuales y cognitivas (Zola-Morgan y Squire, 1990). La clasificación de memoria declarativa y memoria no declarativa propuesta por Zola-Morgan y Squire (1990, 1993) se ilustra en la Figura 1.

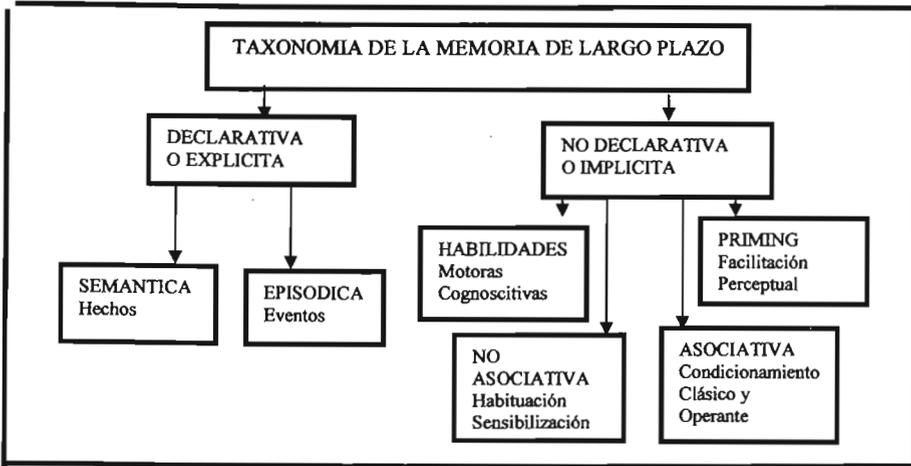


Fig.1 En esta figura se muestra la clasificación de la memoria en dos grupos de acuerdo al contenido en memoria explícita e implícita (Modificado de Zola-Morgan & Squire, 1990).

Otras descripciones de los procesos o sistemas de memoria vienen de una gran variedad de trabajo experimental en animales, con humanos adultos y niños normales, pacientes amnésicos o tendencias filosóficas y consideran que la memoria se basa en al menos dos sistemas frecuentemente opuestos (Cuadro 1).

I	II	AUTOR
Memoria Semántica	Memoria episódica	Tulving (1972)
Memoria explícita	Memoria implícita	Graf y Shacter (1985); Squire (1987)
Memoria prospectiva	Memoria retrospectiva	Squire (1986, 1987); Kandel (1997)
Memoria activa	Memoria pasiva	Rilling, Kendrick (ver Domjan 1998)
Memoria de trabajo	Memoria de referencia	Squire (1987)
Memoria de corto plazo	Memoria de largo plazo	Atkinson y Shiffrin (1968)
Memoria	Hábito	James (1890); Mishkin y Petri (1984)
Memoria representacional	Memoria disposicional	Thomas (1984)

Cuadro 1. Esquema de la clasificación de los diferentes tipos de memoria (Modificado de Veloz-Gómez, 1999).

En la investigación con animales han recibido atención especial las distinciones entre memoria de trabajo y memoria de referencia, las cuales son similares a la memoria episódica y semántica en función del proceso de recuperación de la información durante los procesos de condicionamiento. En la memoria de trabajo, se mantiene la información que es sólo de valor temporal; esta memoria contiene la información que se necesita para responder con éxito en un ensayo o tarea, pero que no es útil para la respuesta en el siguiente ensayo o tarea, por lo tanto tiene una duración limitada. Las situaciones de entrenamiento involucran señales durante el ensayo y la respuesta correcta del sujeto, debe guiarse por la memoria de esas señales, por lo que el animal debe ignorar la memoria de estímulos relevantes de ensayos precedentes. La memoria de referencia tiene una duración considerablemente más larga que la memoria de trabajo debido a que se refiere a las características constantes de una tarea. La memoria de referencia permanece inactiva hasta el momento de la presentación de señales apropiadas para que sea evocada (Squire, 1987).

Por el tipo de procesamiento que recibe la información, se han encontrado diferencias entre la MCP y la MLP, en varios aspectos (Bower & Hilgard, 1996).

El almacenamiento de MCP y MLP, se logra mediante procesos neurales diferentes que permiten activar los procesos de recuperación de la información. Se ha sugerido que el paso de la MCP a la MLP depende de síntesis de proteínas ya que con la aplicación intracerebral de drogas que inhiben la síntesis de proteínas (puomicina, cicloheximidias actinomicina y anisomicina) durante o después de una experiencia de aprendizaje, se bloquea la formación de la memoria. Estos resultados han sido obtenidos en peces, roedores y pájaros usando diversas tareas preentrenamiento (Barondes & Cohen 1966; Staubli, Faraday & Lynch, 1985). Si la inhibición de la síntesis de proteínas se da en otros momentos inclusive en la prueba de retención, la memoria no se afecta. (Squire, 1987). En estudios realizados en ratas que fueron expuestas a diferentes situaciones ambientales, se encontró que los sujetos que fueron sometidos a un ambiente enriquecido, incrementó el peso neto de la corteza cerebral, e histológicamente se encontró aumento de las ramificaciones dendríticas y del número de espinas dendríticas comparadas con las que estuvieron en un ambiente normal (Krech 1962). En algunos estudios experimentales se ha demostrado un aumento en el contenido de los ácidos nucleicos siguientes a la experiencia del entrenamiento (Hyden & Egyházi, 1964); así como el aumento de ciertos neurotransmisores, noradrenalina (McGaugh & Gold, 1989; McGaugh & Cahill, 1997),

acetilcolina (Pfister, Boit, Huston & Schwarting, 1994), dopamina (Scheel-Kruger, 1986) en las membranas neuronales de regiones corticales y subcorticales y que sobre todo en la MLP se ha propuesto que hay cambios a nivel morfológico que son modulados por procesos neuroquímicos (Izquierdo & Medina, 1997).

2.4 Neuroanatomía de la memoria. Uno de los problemas más interesantes en el estudio de la neurobiología es conocer si existe un lugar dentro del sistema nervioso donde se pueda almacenar la memoria. Los estudios en primates no humanos y en pacientes que sufren amnesia a consecuencia de lesiones cerebrales accidentales o patológicas, han permitido analizar el efecto del daño de diversas estructuras cerebrales en la memoria. Los síndromes amnésicos más frecuentes en el humano ocurren por lesiones o por interferencias con la actividad cerebral producidas por encefalitis, terapia electroconvulsiva, tumores, encefalopatías por abuso crónico del alcohol (Síndrome de Korsakoff) o la enfermedad de Alzheimer. Los tipos de amnesia que se generan pueden ser: la amnesia anterógrada en la que no se tiene acceso a la información para algunos eventos que ocurrieron posteriores al daño y el sujeto no puede recordar lo que hizo después del evento traumático y la amnesia retrógrada donde existe déficit de recuperación para eventos que ocurrieron antes de la lesión (Squire & Alvarez, 1995).

Anatómicamente se han propuesto diferentes sistemas de memoria, representados en estructuras cerebrales que están interconectadas y que funcionan paralelamente e interactúan entre sí. Estos sistemas de memoria difieren según el tipo de información que procesan (Squire, 1987; Packard & Cahill, 2001). Durante las dos últimas décadas, se ha podido elaborar en el macaco un modelo de las amnesias anterógradas, y se ha demostrado que existe una disociación similar a la observada en el hombre entre las memorias explícita e implícita (Kandel et al., 1997).

2.4.1 Sustratos cerebrales de la memoria explícita. Las estructuras que se han relacionado con la memoria explícita son la neocorteza y el sistema temporo-diencefálico.

La neocorteza. En el hombre, las lesiones en las zonas de la neocorteza provocan trastornos que se expresan por una mala utilización o el mal aprendizaje de un material específico. El estudio de estas deficiencias que pueden interpretarse como amnesias focalizadas, presenta un interés considerable ya que designa las zonas de la corteza en las que residen los diversos tipos de recuerdos. Estos estudios y muchos otros trabajos realizados en animales demuestran que la neocorteza es un mosaico de áreas distintas, especializadas en un tipo

particular de experiencias. Generalmente hoy se admite que las huellas mnésicas se localizan en la región de la neocorteza, donde han sido elaboradas. Los estudios de neuroimagen funcional en humanos realizados durante la fase de adquisición de la memoria episódica muestran actividad marcada en la corteza prefrontal izquierda, en tanto que la recuperación está asociada con actividad predominante de la corteza prefrontal derecha (Zola-Morgan & Squire, 1990). Algunas memorias perceptuales tienen asociaciones motoras y se comunica con el lóbulo frontal donde se enlazan con sistemas de memoria motora que se extienden a la corteza posterior. Las asociaciones recíprocas entre corteza sensorial y motora están mediadas por fibras que atraviesan el surco central o de Rolando. Esta conectividad recíproca entre memoria sensorial y motora favorece la integración de la memoria de trabajo. La lesión de la corteza premotora se relaciona con el deterioro para identificar secuencias o trayectorias más que para el movimiento de un grupo muscular específico. En la ejecución de tareas de memoria visual, existe una conexión recíproca entre la corteza inferotemporal y la corteza prefrontal (Fuster, 1997). La memoria de trabajo se deteriora en pacientes que tienen daño en la corteza prefrontal (Colby & Olson, 1999). La ablación de la corteza motora previene el condicionamiento de parpadeo en gatos. Las lesiones de la corteza parietal en monos y en humanos provocan déficits en tareas de discriminación visual (Colby & Olson, 1999).

El sistema temporodiencefálico. Está formado por estructuras profundas de la región mediana del cerebro. Forman parte del sistema límbico el hipocampo y la corteza rinal que se localizan en el lóbulo temporal medio, las estructuras del diencefalo que se han relacionado con algunos tipos de memoria son los cuerpos mamilares y los núcleos talámicos mediodorsales (Zola-Morgan & Squire, 1993). La lesión de estas estructuras provocan amnesias globales que afectan todos los tipos de información (visual, auditivo, táctil, etc.). La comunicación temporodiencefálica en el sistema límbico está formada por la región del hipocampo, el giro dentado, el complejo subicular, la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocampal con las estructuras diencefálicas como los núcleos talámicos medio dorsales, los núcleos talámicos anteriores y los núcleos talámicos intralaminares, el área septal, el hipotálamo, el fórnix y los fascículos mamilotalámicos (Zola-Morgan & Squire, 1990). El sistema temporo-diencefálico, se conecta con el lóbulo frontal, y ésta conexión se ha considerado necesaria para establecer la memoria declarativa o explícita. El daño del lóbulo frontal no causa amnesia por si solo, pero afecta la memoria cuando ocurre en conjunto con el daño del lóbulo temporal medial o el tálamo

medial. Las amnesias globales pueden ocurrir por ablaciones de la región del lóbulo temporal medial, por lesiones de los núcleos mamilares y núcleos talámicos medio dorsales, por degeneración de las neuronas del teléncéfalo ventral o enfermedades vasculares cerebrales que afectan el lóbulo frontal (Squire & Knowlton, 1993; Zola-Morgan & Squire, 1993).

Los estudios neuropsicológicos y los de neuroimagen como la resonancia magnética y la tomografía de emisión con positrones sugieren que el hipocampo juega un papel importante en ciertos aspectos del aprendizaje y la memoria en tareas que enfatizan las propiedades representacionales de la memoria declarativa. Por ejemplo la lesión que involucra la región CA1, o la región parahipocampal en humanos producen deterioro de memoria declarativa. Los resultados de lesiones de las células piramidales en las regiones CA1 y CA2 reportan deterioro del aprendizaje de tareas de igualación a la muestra en monos (Squire, 1987). En una serie de estudios en ratas la tarea de igualación a la no muestra en la que se utilizaron estímulos olfativos presentados a diferentes intervalos, la lesión del fórnix deterioró la adquisición de la tarea (Eichenbaum, 2002).

También se ha considerado al hipocampo como un sitio de almacenamiento de información permanente de múltiples trazos de memoria (Nadel & Moscovitch, 1997, 1998). Aunque se ha propuesto la hipótesis de que en el hipocampo se genera aprendizaje por LTP en las tareas de evitación inhibitoria y condicionamiento contextual en ratas (Riedel & Micheau, 2001), así como en la tarea de laberinto acuático de Morris (Eichenbaum, 2002). La lesión limitada a la región hipocampal en humanos genera amnesia retrógrada y cuando el daño es más extenso puede generar amnesia anterógrada. No obstante los eventos que ocurrieron recientes al episodio amnésico son los que se deterioran y las memorias para eventos muy remotos generalmente se preservan en pacientes amnésicos; por esta razón se cree que la formación hipocampal y las estructuras relacionadas pueden tener sólo un papel temporal en la formación y mantenimiento de la memoria declarativa (Squire & Alvarez, 1995). El hipocampo no parece ser esencial para el sistema de memoria procedural (Packard & McGaugh, 1996). La naturaleza de la información que procesa el hipocampo y algunos de los mecanismos celulares adaptativos que operan en esta región son procesos de patrones espaciales y temporales complejos, que son codificados y distribuidos en las neuronas del complejo hipocampal y los ensambla a neuronas neocorticales para construir trazos de memoria coherentes que facilitarán la extracción de información de un episodio y su integración con la memoria semántica preexistente (Packard

& McGaugh, 1996; Nadel & Moscovitch, 1997; Riedel & Micheau, 2001).

2.4.2 Sustratos cerebrales de la memoria procedimental o implícita. Algunas de las estructuras que han sido relacionadas con la memoria procedimental o implícita son los núcleos basales, el septum, la amígdala y el cerebelo.

Ganglios basales. A través de los ganglios basales y el tálamo se establecen importantes conexiones con todas las regiones corticales (corteza motora, corteza premotora y corteza prefrontal), son la vía primaria de inervación colinérgica de la corteza; la lesión de las neuronas colinérgicas con ácido iboténico y ácido quisquálico en monos y en ratas deterioran la memoria en diferentes tareas conductuales (Zola-Morgan & Squire, 1993). La parte ventral de los ganglios basales tiene relaciones anatómicas con el núcleo basal de Meynert y con la amígdala. Las lesiones con aminoácidos excitatorios de los núcleos basales magnocelulares se han asociado con déficits de aprendizaje en la tarea de aversión condicionada al sabor (Gutiérrez, Gutiérrez, Ramírez, Silva, Ormsby, Miranda & Bermúdez, 1999). Debido a que existen conexiones anatómicas de los núcleos basales y el lóbulo temporal en monos y humanos es probable que las lesiones de los núcleos basales, interrumpen los procesos de información procesados dentro del hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal medial (Squire, 1987). Se ha sugerido que las regiones laterales del núcleo caudado median selectivamente funciones mnémicas estímulo-respuesta, que pueden ser influenciados por la infusión intracaudal de drogas y que pueden ser modulados por la amígdala (Packard & Cahill, 2001) o por el hipocampo (Packard & McGaugh, 1996).

El área septal medial formada por el septum medial, el limbo vertical y la banda diagonal de Broca es una vía importante de proyecciones colinérgicas al hipocampo a través del fórnix. Las lesiones entre las conexiones septo-hipocampales producen déficits de aprendizaje similares a los observados por daño en el hipocampo. La administración en el septum de tetrodotoxina o lidocaína provocaron déficits en la memoria de trabajo en el laberinto de Morris cuando se administraron pre-entrenamiento; pero no tuvieron efecto cuando se aplicaron post-entrenamiento (Ambrogio-Lorenzini, Baldi, Bucherelli, Sacchetti & Tassoni, 1999).

En la administración intraseptal post-entrenamiento de diversas drogas en la ejecución del procedimiento de evitación inhibitoria en ratas, se encontró que el agonista dopaminérgico SKF38393 mejoró la retención y el antagonista dopaminérgico SCH23390 la deterioró; el agonista colinérgico arecolina mejoró la retención de esta tarea, mientras que el anticolinérgico

escopolamina la deterioró; el muscimol y el baclofen (agonistas del GABA) deterioraron la retención en tanto que los antagonistas a GABA bicuculina y 2-hidroxisaclofen la mejoraron; la β endorfina (agonista opioide) deterioró la retención y la naloxona (antagonista opioide) la mejoró. La inyección de otras drogas como la bupiriona (agonista serotoninérgico) deterioró la retención de esta misma tarea en el septum (Flood, Farr, Kayoko & Morley, 1998).

La amígdala. Es un grupo de núcleos (el lateral, el basolateral, el basomedial y el central) localizados en la base del cerebro. A los núcleos lateral y central de la amígdala se les ha involucrado con la adquisición de las respuestas en el condicionamiento pavloviano del miedo (Nader, Majidishad, Amorapanth & LeDoux, 2001). La administración sistémica o intra-amígdala de agonistas y antagonistas GABAérgicos puede facilitar o deteriorar la memoria (Brioni, Nagahara & McGaugh, 1989; Miñano, Meneres, Salinas & Myers, 1992; Tomaz, Dickinson-Anson, McGaugh, Souza-Silva, Viana & Graeff, 1993). Los efectos de las drogas GABAérgicas en la memoria son bloqueados por lesiones en la amígdala en los procedimientos de evitación inhibitoria (Ammassari-Teule, Pavone, Castellano, & McGaugh, 1991, Tomaz, Dickinson-Anson & McGaugh, 1991), miedo condicionado (Nader, et al, 2001), disminución del valor apetitivo ante pequeñas gratificaciones (Salinas, Parent & McGaugh, 1996).

Las lesiones del núcleo basolateral de la amígdala interfieren significativamente con el aprendizaje de la tarea de aversión al sabor (Schafe, Thiele & Bernstein, 1998). La amigdalotomía bilateral inhibe el comportamiento agresivo y reacciones vegetativas como la dilatación pupilar, el incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca y respiratoria. Se ha considerado a la amígdala como parte de un sistema de modulación de los procesos de memoria que ocurren en otras estructuras del cerebro a través de las conexiones que establece con el estriado ventral, la corteza prefrontal y el tálamo (Packard & Cahill, 2001). Se ha encontrado que el papel modulador de la amígdala en el almacenamiento de memoria está estrechamente en relación con la función de hormonas como la adrenalina cuyos niveles incrementan con la administración de antagonistas GABAérgicos como la picrotoxina y disminuyen con el agonista GABAérgico muscimol (Hatfield, Spanis & McGaugh, 1999, Packard & Cahill, 2001). A partir del estudio de los procesos de LTP en la amígdala, se ha encontrado que la administración de antagonistas de los receptores NMDA, AMPA y CNQX, no sólo bloquean la inducción de LTP en la amígdala, sino también el aprendizaje de tareas motivadas aversivamente. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los procesos de LTP

median el aprendizaje y la memoria de este condicionamiento (McGaugh, Cahill, Parent, Mesches, Coleman-Mesches & Salinas, 1995).

El cerebelo. El papel del cerebelo en la adquisición y el almacenamiento de las habilidades motoras ha sido examinado en el contexto de la modificación de dos reflejos: el reflejo de parpadeo en los conejos y el reflejo oculoestibular en los monos y seres humanos. Las lesiones en el núcleo interpósito del cerebelo deterioran la adquisición del reflejo de parpadeo (Thompson & Tracy, 1995). En condiciones naturales, este tipo de aprendizaje parece ser importante en la adquisición inconsciente de habilidades motoras, en las cuales el sujeto debe responder automáticamente a determinados estímulos externos.

Mediante estudios electrofisiológicos, se ha registrado que las células del núcleo interpósito anterior del cerebelo durante el entrenamiento aumenta la frecuencia de descargas ante el EI y son más pequeñas ante el EC y el apareamiento EC-EI resultan en una marcada mejoría de las respuestas en las células del núcleo interpósito (Thompson & Tracy, 1995). También se ha encontrado que las células de Purkinje cerebelosas, principalmente las neuronas del lóbulo hemisférico VI participan en el condicionamiento de la respuesta de parpadeo (Yeo, Hardiman & Glickstein 1985). La lesión selectiva de la corteza cerebelosa o de los núcleos profundos del cerebelo elimina por completo la respuesta condicionada del reflejo corneal y del reflejo oculoestibular.

En resumen se puede decir que existen sistemas múltiples de memoria que tienen diferentes sustratos cerebrales y que aunque tienen interacciones pueden funcionar independientemente y modular diferentes tipos de memoria (Zola Morgan & Squire, 1993; Packard & McGaugh, 1996).

3. NEUROFARMACOLOGIA DE LA MEMORIA

En general para estudiar los efectos de una droga sobre los procesos de aprendizaje y memoria se realiza la administración de esa droga en condiciones definidas a animales o humanos sometidos a un entrenamiento o a la prueba de retención de una respuesta conductual. Las modificaciones observadas en la ejecución se relacionan con la acción de la droga y se vinculan con las modificaciones bioquímicas producidas por ésta.

La sinapsis es el lugar de transmisión entre células nerviosas y está constituida por tres elementos: la terminal presináptica, la célula postsináptica y una zona de aposición que es la hendidura sináptica. Las sinapsis se clasifican en dos grupos que son las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas. En particular la transmisión química sináptica puede dividirse en dos partes: una de transmisión, en la que la célula presináptica libera un mensajero químico y la otra de recepción en la que el transmisor químico se une a las moléculas receptoras de la célula postsináptica. El transmisor químico liberado por una neurona puede actuar como un neurotransmisor o un neuromodulador. Los neurotransmisores tienen un efecto directo en la membrana pre o postsináptica. Mientras que los neuromoduladores “modulan” o “regulan” la acción del transmisor, no tiene una actividad intrínseca en la sinapsis; pero puede actuar en alguna vía de la actividad sináptica y afectar la sensibilidad de la membrana pre o postsináptica (Smith, 2002). Típicamente los efectos moduladores involucran un sistema de segundos mensajeros; por ejemplo, una neurohormona puede considerarse como un neuromodulador, ya que tiene actividad en algunas sinapsis; pero puede ser liberada de células neuronales y no neuronales y actuar en sitios distantes de su sitio de liberación (Cooper, Bloom & Roth, 1996).

Se han aceptado como neurotransmisores a las sustancias de bajo peso molecular que cumplen al menos los siguientes criterios: 1) las moléculas pueden ser sintetizadas dentro del neurona de la cual es liberado y las enzimas y sustratos para esa síntesis se encuentran en esa neurona, 2) que la molécula se almacene en la terminal presináptica de la neurona de la cual es liberada, 3) que la estimulación presináptica origine la liberación de la molécula, 4) que la aplicación exógena controlada de la molécula en el sitio apropiado elicitte la misma respuesta postsináptica, mientras que los agentes que bloquean la respuesta postsináptica puedan bloquear también la respuesta cuando se aplican exógenamente, 5) que exista un mecanismo específico para eliminarlo del lugar donde actúe. De acuerdo a estos criterios, se aceptan como neurotransmisores a la acetilcolina (ACh), el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la

glicina, la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la histamina y la serotonina (Kandel et al., 1997). Existen pasos presinápticos y postsinápticos en la transmisión sináptica química que pueden ser sensibles a la acción de las drogas, estos son: 1) la síntesis de la sustancia transmisora, 2) el almacenamiento, 3) la liberación del transmisor, 4) la interacción del transmisor con el receptor en la membrana postsináptica y 5) la eliminación del transmisor en la hendidura sináptica. El efecto de un neurotransmisor en la célula postsináptica no depende de las propiedades químicas del transmisor sino más bien de las propiedades de los receptores que reconozcan y se unan al neurotransmisor. El mensajero o señal molecular puede ser un neurotransmisor o un neuromodulador que ejerza su efecto al unirse al receptor y formar un complejo ligando-receptor. El mismo mensajero puede causar muy diferentes resultados con diferentes receptores. Por ejemplo, la ACh puede excitar algunas células postsinápticas e inhibir a otras y aún más, en otras puede producir excitación e inhibición. Por tanto, es el receptor el que determina si una sinapsis colinérgica es excitatoria o inhibitoria y si un canal iónico se activará directamente por el neurotransmisor o indirectamente a través de un segundo mensajero. Todos los receptores para los transmisores químicos tienen dos características en común: son proteínas situadas en el espesor de la membrana, la región expuesta al entorno exterior de la célula, reconoce y se une al transmisor de la célula presináptica y ejercen una función efectora sobre la célula diana. Los receptores influyen característicamente en la apertura o cierre de los canales iónicos. Los receptores se pueden clasificar en dos clases, si el receptor y el canal iónico forman parte de la misma proteína son ionotrópicos y si el receptor y el efector son proteínas diferentes y actúa indirectamente a través de segundos mensajeros son metabotrópicos (Kandel et al., 1997). La manipulación farmacológica a diferentes niveles sobre el proceso de la transmisión sináptica química, modifica por completo el proceso de la transmisión.

Las drogas con propiedades químicas que se relacionan con alguna vía en la que actúan los neurotransmisores pueden interactuar con los sucesos bioquímicos de las sinapsis de los sistemas neurales que son sustratos del aprendizaje y la memoria y provocar cambios conductuales. La acción de las drogas que imitan, potencian, incrementan o promueven la transmisión sináptica, son conocidas como “agonistas” y las drogas que impiden, decrementan, inhiben o bloquean la transmisión sináptica son “antagonistas”. No todas las drogas inducen respuestas máximas en los receptores, por lo que farmacológicamente se distinguen entre agonistas y agonistas parciales, antagonistas parciales y antagonistas totales (Smith, 2002).

A continuación se describen las características neuroquímicas y fisiológicas de los neurotransmisores GABA y ACh que son de interés para la presente tesis.

3.1 Acido gama-aminobutírico (GABA). El ácido gama-amino-butírico (GABA), es el neurotransmisor inhibitorio más potente y más abundante en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. La modificación farmacológica de las sinapsis que utilizan el GABA como neurotransmisor han revelado la participación de este aminoácido en los mecanismos que controlan la excitabilidad neuronal.

3.1.1 Biosíntesis. El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del ácido L-glutámico, por la acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), que requiere como coenzima el fosfato de piridoxal. Las hidracidas e hidrazonas, que son inhibidores de GAD, disminuyen la concentración del aminoácido en la terminal presináptica del GABA y producen convulsiones; el ácido mercaptopropiónico o la alilglicina inhiben al cofactor fosfato de piridoxal y también generan convulsiones (Deutch & Roth, 1999).

3.1.2 Almacenamiento y liberación. El GABA se almacena en las vesículas sinápticas, y se libera por la fusión de las vesículas con la membrana sináptica través de un proceso dependiente de Ca^{2+} . Pasados unos segundos o minutos, la porción de la vesícula vuelve a invaginarse y forma una nueva vesícula, ésta tiene las proteínas de transporte adecuadas que se necesitan para que el GABA se concentre dentro de la vesícula (Guyton & Hall, 1997).

3.1.3 Inactivación. La degradación metabólica del GABA se lleva a cabo mediante la actividad de la transaminasa del GABA (GABA-T) que tiene al fosfato de piridoxal como cofactor (Bormann 1988; Schwartz, 1978). La GABA-T tiene una amplia distribución tanto central como periférica, y se ha sugerido que el GABA es metabolizado en sitios extraneuronales o en las neuronas postsinápticas. Los inhibidores de la enzima GABA-T como γ -acetileno-GABA, la GABAculina o isoGABAculina incrementan la concentración de GABA en el cerebro y tienen efectos anticonvulsivos. También se ha encontrado que la enzima semialdehido-deshidrogenasa del ácido succínico convierte el GABA en ácido succínico, pero actúa en menor proporción que la GABA-T (Cooper, et al., 1996). La acción del GABA es terminada por la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica a través de GABA transportadores (GAT) localizados pre y post-sinápticamente, éste sistema específico de transporte es responsable de la inactivación rápida del GABA liberado en la sinapsis (Levi & Raiteri, 1980; Amara & Kuhar, 1993; Schmitt, Luddens & Hiemke, 2001).

3.1.4 Distribución. Estudios inmunocitoquímicos han demostrado que el GABA se encuentra en altas concentraciones en el colículo inferior, el núcleo dentado, los núcleos basales, la médula (Cooper, et al., 1996), la retina, las células granulares de la corteza (Guyton & Hall, 1997), el tálamo, la corteza cerebral, el núcleo interpeduncular, las astas dorsales del cordón espinal y se han encontrado bajas concentraciones en el septum y en el hipotálamo (Enna & Bowery, 1997; Mathivet, Bernasconi, Bittiger & Marescaux, 1996; Clark, Mezey, Lam & Bonner, 2000), en el neocórtex se ha encontrado más concentrado dorsomedialmente (Glynn & Yamamoto, 1989; Waldvogel, Fritschy, Moler & Faull, 1998).

3.1.5 Función. Las neuronas que utilizan GABA como neurotransmisor forman un grupo diverso y exhiben una gran variedad de propiedades morfológicas y fisiológicas. La activación de las neuronas GABAérgicas puede inhibir células postsinápticas o presinápticas, a través de potenciales pre o postsinápticos inhibitorios que incrementan la conductancia a Cl⁻ cuando es mediada por los receptores GABAA o incrementan la conductancia a K⁺ cuando es mediada por los receptores GABAB y Ca²⁺ (Barral et al., 2000); estos cambios generan un potencial de membrana de -70 mV que hiperpolarizan la neurona, formando un potencial postsináptico inhibitorio (Shepherd & Koch, 1998).

El GABA ha sido relacionado con muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos como la epilepsia, la corea de Huntington, anomalías craneofaciales, el síndrome de Angelman, el síndrome depresión maniaco-depresivo ligado al sexo. También se ha relacionado con los procesos de memoria y ansiedad. Existen reportes de estudios genéticos en los que algunas de estas patologías, se han relacionado con las subunidades del receptor GABAA, pues se cree que son debidas a un desbalance entre las sinapsis inhibitorias y excitatorias en algunas estructuras de los ganglios basales; por lo que durante los últimos años el GABA ha sido objeto de un sin número de estudios farmacológicos, genéticos y conductuales, en los que se manipulan las diferentes vías metabólicas que involucran al GABA (Enna & Bowery, 1997; Smith, 2002).

3.1.6 Vías GABAérgicas. Los estudios inmunocitoquímicos de las enzimas GAD y GABA-T, han evidenciado la presencia de terminales GABAérgicas que median la inhibición de interneuronas en circuitos locales a través de un sistema aferente primario intrínseco en el cerebelo (Llinas et al., 1998), la corteza, la retina (Douglas & Martin, 1998), el bulbo olfatorio (Haberly, 1998), el córtex (Wilson, 1998), la médula espinal (Roberts, 1980;

hipocampo (Brown & Zador, 1998). También se ha identificado al GABA en las eferencias del estriado que se dirigen al globo pálido, a los núcleos subtalámicos y a la sustancia negra (Roberts, 1980; Bolam, Hanley, Booth & Bevan, 2000).

3.1.7 Receptores GABAérgicos. Se han identificado cuatro grupos de proteínas receptoras que reconocen al GABA, los receptores GABAA, GABAB, GABAC y GABAD (Bormann, 1988; Bowery, Hill & Hudson, 1983).

Receptores GABAA. Los receptores GABAA son el sitio de enlace de drogas como el agonista muscimol, el antagonista bicuculina y drogas neuroactivas como las benzodiazepinas que actúan en los sitios alostéricos del receptor GABAA, los barbitúricos, los esteroides, algunos anestésicos generales y el etanol (McDonald & Olsen 1994). Se ha demostrado que cuando el GABA interactúa con estas drogas, se abren los canales de Cl⁻ que están acoplados a este receptor GABAA se desencadena la entrada de Cl⁻ y las neuronas se hiperpolarizan (Bormann, 1988).

Los estudios sobre la estructura molecular del receptor GABAA han permitido identificar varios subtipos de este receptor en el cerebro de mamíferos. En el estriado de primates se han encontrado receptores GABAA en las neuronas medianas espinosas (Waldvogel, et al., 1998) y también se han localizado en las neuronas colinérgicas (Ikarashi, 1999).

Los receptores GABAA presentan conformaciones pentaméricas con un poro central constituidas al menos de tres distintas subunidades polipeptídicas: α , β y γ (Enna & Bowery, 1997) que rodean al canal de Cl⁻, y que se ensamblan con 2α , 2β y 1γ ó 2α , 1β y 2γ ó 1α , 2β y 2γ (Kardos, 1999). En la mayoría de los casos se ha descrito que el sitio que reconoce al GABA se localiza en la subunidad β mientras que la región a la que se unen las benzodiazepinas reside en la subunidad α , los barbitúricos se pueden unir tanto a la subunidad α como a la β . En estudios subsecuentes se ha podido demostrar que la subunidad γ_2 es importante para que los receptores GABAA sean modulados alostéricamente por las benzodiazepinas.

Agonistas y antagonistas GABAA. Los compuestos que actúan como agonistas del GABA potencian la acción inhibitoria del GABA.

Drogas como el muscimol, la isoguvacina y el ácido isonipecótico, tienen un marcado efecto relajante y muestran una actividad anticonvulsivante. Lo mismo sucede con las benzodiazepinas y los barbitúricos, estas drogas interactúan con el receptor GABAA como neuromoduladores y actúan como tranquilizantes y reducen la ansiedad, el estado de vigilia y la

tensión muscular (Enna & Bowery, 1997; Kumamoto, 1997). Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que los efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes, relajantes y sedativos de las benzodiazepinas y algunos barbitúricos, mejoran la acción de GABA en los receptores GABA_A al incrementar la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻ y prolongar el tiempo de apertura de los canales. Los agonistas parciales como el THIP (4, 5, 6, 7-tetrahidroisoxazol-4, 5-c-piridin-3-ol) se unen a los sitios de las benzodiazepinas en los receptores GABA_A, pero su unión farmacológica es de baja afinidad comparada con las benzodiazepinas clásicas y requieren ocupar una alta cantidad de receptores para potenciar la función GABAérgica; muestran un marcado efecto relajante y analgésico. Los agonistas inversos como las β-carbolinas muestran afinidad a los sitios de enlace en las benzodiazepinas pero tienen un efecto farmacológico como antagonistas y reducen la acción inhibitoria del GABA, son ansiogénicos o convulsivantes (Enna & Bowery, 1997).

Los antagonistas de GABA_A como la bicuculina, el 5-isoxazol, y la gabazina antagonizan competitivamente la acción inhibitoria del GABA al unirse a los sitios receptores de GABA_A y tienen efecto convulsivante.

Los antagonistas no competitivos picrotoxina y t-butilbiciclofosforotionato (TBPS) y los cationes polivalentes como el Zn²⁺ actúan al bloquear los ionóforos activados por GABA; los resultados de diversos estudios indican que actúan como moduladores alostéricos en las subunidades α, β y γ del receptor y bloquean el ionóforo de Cl⁻ activado por GABA.

Receptores GABA_B. La estructura molecular de los receptores GABA_B primero fue reportada por Hill y Bowery en 1981 con base a la insensibilidad a bicuculina y su respuesta al baclofen como un agonista específico. Los receptores GABA_B se han logrado caracterizar parcialmente (Kuriyama & Ohmori, 1990). El receptor GABA_B es un receptor metabotrópico acoplado a segundos mensajeros como las proteínas G y la adenilciclasa y su activación abre canales de K⁺, incrementando la permeabilidad de la membrana para K⁺ y decremента la permeabilidad para los iones de Ca²⁺ (Kardos, 1999; Kuner et al., 1999).

Los datos de estudios electrofisiológicos indican que los receptores GABA_B están presentes en terminales presinápticas y postsinápticas (Misgeld, Bijak & Jarolimek, 1995). La activación de los receptores GABA_B en los sitios presinápticos suprime la liberación evocada del neurotransmisor (Deisz, Billard & Zieglansberger, 1993; Deisz, 1997; Enna & Bowery, 1997). En mamíferos la distribución de receptores GABA_B es heterogénea, se encuentran altas densidades en regiones cerebrales como el tálamo, la capa molecular de la corteza cerebral, el

núcleo interpeduncular y las astas dorsales del cordón espinal, y hay niveles bajos en regiones como el área septal, el cuerpo estriado y el hipotálamo (Bowery, 1990; Bowery, 1993; Enna & Bowery, 1997; Mathivet, et al., 1996; Clark, et al., 2000). En muchos sitios se ha encontrado que coexiste con receptores GABA_A originando pequeños y amplios potenciales post-sinápticos inhibitorios (Kim, Sánchez-Vives, & McCormick, 1997).

Se han relacionado estos receptores con patologías asociadas con el dolor, la epilepsia, la ansiedad, la depresión, la respuesta inmunológica y con algunos déficits cognitivos (Duttar & Nicoll, 1988; Clark et al., 2000; Kuner et al., 1999; Misgeld et al., 1995).

Agonistas y antagonistas GABA_B. El GABA, y el Gama-hidroxitubirato son ligandos endógenos para los receptores GABA_B. Un gran número de análogos de baclofen y de GABA han demostrado ser agonistas de los sitios GABA_B, los más potentes que se han descrito son los análogos del ácido 3-aminopropil fosfónico.

El agonista GABA_B baclofen tiene efectos pre y postsinápticos. Presinápticamente reduce la liberación de transmisores excitatorios e inhibitorios (Misgeld et al., 1995). Se ha reportado que el L-baclofen es más potente que el D-baclofen y se ha encontrado que el isómero D-baclofen bloquea la acción de L-baclofen en el nervio trigémino, pero no afecta los potenciales evocados en las células piramidales del hipocampo de rata ni en la neocorteza de la rata (Fromm, Shibuya, Nakata & Terrence, 1990).

Los primeros antagonistas de los receptores GABA_B que se sintetizaron fueron el faclofen, el saclofen, y el 2-hidroxisaclofen (Kuriyama & Ohmori, 1990). El faclofen fue introducido como un antagonista selectivo del baclofen en 1987. La afinidad de faclofen por los sitios de enlace GABA_B en las membranas sinápticas del cerebro de rata se encontró en el orden 100 μ M; pero cuando se evaluó su afinidad para antagonizar la respuesta de los agonistas, se encontró en el orden de 1mM. En estudios *in vitro* de cortes de hipocampo, el faclofen previno la producción de potenciales postsinápticos inhibitorios (Enna & Bowery, 1997; Misgeld et al., 1995). En neuronas del núcleo septal dorsolateral, se demostró que el faclofen actúa de manera competitiva y selectiva para antagonizar el baclofen (Hiroshi & Gallagher 1988; Aran & Hammond 1991). Se ha reportado antagonismo efectivo del faclofen para los autorreceptores presentes en las terminales GABAérgicas de la corteza cerebral de ratas (Lanza, Fasio, Gemignani, Bonano & Raiteri, 1993).

A partir del baclofen se obtuvieron los antagonistas saclofen y 2-hidroxisaclofen, que

antagonizan la reducción de las corrientes de Ca^{2+} inducidas por el baclofen (Barral, 2000; Curtis, Gynther, Beattie, Kerr & Prager, 1988). A nivel periférico y central el saclofen y el 2-hidroxisaclofen son más potentes y se requieren altas concentraciones para obtener antagonismo; tienen poca penetración de la barrera hematoencefálica (Kerr, Ong, Johnston, Abbenante & Prager, 1988). En estudios con radioligandos en modelos de membrana neuronal de la corteza de rata, el 2-hidroxisaclofen ha mostrado ser hasta diez veces más potente que el faclofen (Al-Dahan, Jalilian & Thalmann, 1990).

Los antagonistas GABA_B que se han introducido recientemente son los CGP35348 y sucesivos; pero aunque atraviesan la barrera hematoencefálica, después de la administración oral; tienen baja potencia debido a su unión a lipoproteínas.

Receptores GABA_C. Los resultados de estudios conductuales y farmacológicos sugieren la existencia de receptores GABA_C los cuales muestran insensibilidad a la bicuculina y al baclofen. Estos receptores han recibido una variedad de nombres, incluyendo GABA_C, GABANAN_B y receptores ρ (clonados de retina) (Paredes & Agmo, 1991; Shepherd & Koch, 1998). Los receptores GABA_C son receptores ionotrópicos, conducen iones de Cl^- y parecen ser complejos de proteínas homo-oligoméricos, constituidos por subunidades p1 y p2 (Enna & Bowery, 1997). Entre los agonistas que interactúan con los receptores GABA_C se encuentran el ácido trans-4-aminocrotónico (TACA), el ácido cis-4-aminocrotónico (CACA) y los antagonistas THIP (4, 5, 6, 7-tetrahidroisoxazol-4, 5-c-piridin-3-ol) (Kumamoto, 1997).

Receptores GABA_D. El término de receptores GABA_D se ha usado en conexión con receptores insensibles a los antagonistas GABA_A (bicuculina y picrotoxina) así como a los antagonistas GABA_B (faclofen y 2-hidroxisaclofen). Su acción es mimetizada por los agonistas GABA_A (muscimol) y GABA_B (baclofen), se han descrito en cortes de cerebro de embrión de pollo (Enna & Bowery, 1997).

3.2 Acetilcolina. La acetilcolina (ACh), es un neurotransmisor de molécula pequeña, que se libera de las neuronas colinérgicas en muchos sitios del cuerpo.

3.2.1 Biosíntesis. Esta molécula es sintetizada en la terminal presináptica a partir de la acetilcoenzima A y la colina. La enzima colina acetiltransferasa o colina acetilasa une la acetilcoenzima A con la colina para formar ACh. El cerebro no puede sintetizar colina a partir de etanolamina como el hígado y la obtiene por hidrólisis de los fosfolípidos o por captura de la colina plasmática (Deutch & Roth, 1999).

3.2.2 Almacenamiento y liberación. La ACh sintetizada se almacena en vesículas de la terminal nerviosa, visibles en el microscopio electrónico (Cooper, et al., 1996). Cuando llega el impulso nervioso, se libera ACh al espacio sináptico por un mecanismo de exocitosis calcio-dependiente. La liberación de ACh se ve favorecida por la α -bungarotoxina, la β -bungarotoxina y por la latrotoxina que actúan sobre los mecanismos de liberación; y es inhibida por los iones de Mg^{2+} , la toxina botulínica, los antibióticos aminoglucósidos, el éter dietílico (Cooper, et al., 1996).

3.2.3 Inactivación. Después de la liberación sináptica, la ACh se descompone por la acetilcolinesterasa, enzima que se encuentra unida a la membrana, en colina y en acetato; la colina puede transportarse de nuevo a la terminal sináptica para ser reutilizada en la formación de ACh (Cooper, et al., 1996). Se han diseñado drogas como la fisostigmina, la neostigmina y los inhibidores organofosforados que actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

3.2.4 Distribución. La ACh es abundante en el sistema nervioso central y periférico, predominando en la corteza, la zona reticular del tronco encefálico, el estriado, el tálamo, el hipocampo, el núcleo medial septal, el sistema reticular activador ascendente, las vías visuales y auditivas, las células piramidales de la corteza motora, las motoneuronas de la médula espinal y las uniones neuromusculares (Cooper et al., 1996).

3.2.5 Función: La ACh que es secretada por las neuronas en muchas áreas del encéfalo, por las motoneuronas que inervan los músculos esqueléticos, por las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo, por las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático. En la mayoría de los casos, la ACh tiene un efecto excitador; sin embargo se sabe que tiene efectos inhibitorios sobre algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como en la inhibición del corazón por el nervio vago (Guyton & Hall, 1997).

3.2.6 Vías Colinérgicas. La inervación colinérgica del cerebro de mamíferos ha sido estudiada por la localización inmunohistoquímica de la colina acetiltransferasa, por lesiones inducidas con ácido kaínico, o por la medición de acetilcolinesterasa (Fibiger & Lehmann, 1981) y se han descrito las siguientes vías:

Circuitos locales de interneuronas. Se han identificado circuitos de interneuronas colinérgicas en las capas 1 y 5 de la corteza motora y sensorial; en la capa 4 de la corteza visual, entorrinal y olfatoria. También se han descrito interneuronas colinérgicas en el estriado (Bolam & Smith 1990; Calabresi, Centonze, Gubellini, Pisani & Bernardi, 2000; Wilson, 1998).

Complejo colinérgico basal anterior. Está formado por el núcleo septal medial, el núcleo de la banda diagonal, la sustancia innominada, el área preóptica magno celular y el núcleo basal o de Meynert. Se han descrito tres vías que proyectan a la corteza cerebral que son: 1) La vía lateral del complejo colinérgico que sale del núcleo basal de Meynert que envía sus eferencias al opérculo frontoparietal, a la ínsula, al giro temporal superior y a la neocorteza frontal, parietal y temporal, 2) la vía medial del complejo colinérgico que proyecta a las corteza paraolfatoria, cingulada, pericingulada y retroesplénica y 3) las neuronas colinérgicas que emergen del núcleo septal medio y del núcleo vertical de la banda diagonal proveen entradas al hipocampo y al bulbo olfatorio (Casamenti, Pedata, Sorbi, Lo Conte & Pepeu, 1981; Divac, Wirmark & Gade, 1975; Eckenstein Baughman & Quin, 1988; Fibiger & Lehman, 1981; Selden, Gitelman, Salamon-Murayama, Parrish & Mesulam, 1998).

Complejo colinérgico pontomesencéfalo-tegmental. Las células colinérgicas del núcleo pedunculo pontino, envían proyecciones ascendentes a la corteza, el hipotálamo, la amígdala, la sustancia negra, el núcleo tegmental, el núcleo magno celular, el núcleo rojo y el tálamo. También se han encontrado proyecciones colinérgicas de la habénula al núcleo interpecuncular de la base del mesencéfalo, que está conectado con varias estructuras del sistema límbico (Woolf & Butcher, 1985).

3.2.7 Receptores colinérgicos. Existen dos tipos de receptores colinérgicos, los muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos son sensibles a la muscarina y se han identificado y caracterizado mediante compuestos radiactivos utilizados como antagonistas muscarínicos como la dextimidina-3H, la N-metil escopolamina-3H y el l-quinuclidil benzilato-3H; y mediante la extracción de los receptores y su purificación se ha demostrado que el receptor muscarínico del cerebro y del tejido cardíaco es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 80,000 daltones. Además estudios de biología molecular han permitido realizar la clonación de los receptores muscarínicos en la rata y se han reconocido 5 subtipos de receptores muscarínicos (M1, M2, M3, M4, M5) así como su secuenciación. Todos los subtipos de receptores muscarínicos son metabotrópicos e interactúan con miembros de un grupo de Proteínas G que modulan una gran variedad de proteínas efectoras intracelulares (Jenden, 1997). Los receptores M2 y M4 inhiben la adenilato-ciclasa y regulan la especificidad de los canales iónicos (Levine, 1995). Los receptores muscarínicos están involucrados con mecanismos de transducción excitatorios que pueden resultar del cierre de uno o más canales de K^+ , o de la

apertura de canales de K^+ o el cierre de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (Jenden, 1997). Se han evidenciado autorreceptores y heterorreceptores en algunas terminaciones presinápticas cuya función principal es regular la liberación del neurotransmisor (Deutch & Roth, 1999; Descarries, Gisiger & Steriade 1997). Se ha demostrado la presencia de receptores M1 en el hipocampo y corteza cerebral (Sugita, 1991; Descarries et al., 1997; Calabresi et al., 2000). Se ha señalado la presencia de los receptores M2 en los autorreceptores presinápticos y receptores postsinápticos en el hipocampo. El receptor M5 se ha encontrado en capas de la corteza, el hipocampo, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens. Los 5 tipos de receptores muscarínicos se han identificado en el estriado, con una distribución heterogénea (Hersch, Gutekunst, Rees, Heilman & Levey, 1994; Jenden, 1997).

Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos. La ACh de las sinapsis del sistema nervioso central interactúa con las cinco clases de receptores muscarínicos. Entre los agonistas de los receptores muscarínicos se encuentran la ACh y los ésteres de la colina (metacolina, el carbacol y el betanecol) que atraviesan la barrera hematoencefálica; los colinomiméticos (pilocarpina, muscarina y arecolina) y sus análogos sintéticos (McN-A-343 y oxotremorina); los anticolinesterásicos (fisostigmina, neostigmina, edrofonio, piridostigmina, diisopropil-fluorofosfato) reducen la tasa de degradación de la ACh y prolongan los efectos de la ACh en las terminales colinérgicas. Los agonistas betanecol y McN-A-343 actúan sobre los receptores M1 y estimulan la contracción del tracto gastrointestinal y urinario. Las toxinas muscarínicas MT1 y MT2 son potentes agonistas de los receptores M1 y M4 en el estriado de rata y la toxina muscarínica MT3 es un antagonista de los receptores M4 (Olianas, 1996).

Los antagonistas de los receptores muscarínicos incluyen la atropina y la escopolamina que son alcaloides relacionados con la belladona y compiten con la ACh y otros agonistas muscarínicos por el sitio de enlace. La escopolamina tiene mayor difusión en la barrera hematoencefálica que la atropina, por lo que difieren cuantitativamente en sus acciones antimuscarínicas en el sistema nervioso central. La atropina y la escopolamina actúan sobre todos los receptores muscarínicos (Watling, Keabian & Neumeyer, 1995).

La metilescopolamina es un derivado de la escopolamina e imita las acciones centrales de la escopolamina, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Entre otros antagonistas se encuentra la piranzepina que actúa en los receptores M1, M2 y M3; el AF-DX 116 con afinidad a los receptores M2; el hexahidrosiladifenidol y la metroctamina que interactúan con los

receptores M2 y M3 y la himbacina que actúa sobre los receptores M4. Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben los efectos de la actividad del sistema nervioso parasimpático por lo que se usan para reducir la secreción del tracto respiratorio, disminuir la motilidad intestinal y bloquear los reflejos vagales entre otros (Goodman & Gilman, 1996).

Receptores colinérgicos nicotínicos. Los receptores nicotínicos median la transmisión colinérgica en los ganglios autónomos, en el SNC y en la unión neuromuscular. Estos están asociados a canales iónicos cuya apertura está controlada por ACh y otros agonistas nicotínicos que facilitan la despolarización de la membrana postsináptica. Cada receptor consiste de 5 subunidades delimitando un canal acuoso en el centro.

El receptor nicotínico tiene una estructura pentamérica con dos unidades α , una β , una γ y una δ , el sitio de activación para ACh se localiza en la subunidad α . La ACh que se libera de la terminal nerviosa se une a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica e induce la apertura de los canales iónicos que son permeables a los cationes Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} , esto produce un potencial postsináptico de tipo excitatorio que puede propagarse como un potencial de acción en la célula postsináptica. La permeabilidad a los iones de Ca^{2+} distingue los receptores nicotínicos neuronales de los musculares; ya que se ha encontrado mayor permeabilidad al Ca^{2+} en los receptores nicotínicos neuronales que en los musculares (Smith, 2002). Existen diferentes subtipos de receptores nicotínicos en cantidades abundantes en el músculo esquelético y en cantidades mucho más bajas en el SNC de los mamíferos. Se ha encontrado que los receptores nicotínicos de las células neuronales son farmacológica y estructuralmente diferentes de los del músculo esquelético. Los estudios de la unión de nicotina-3H a los receptores nicotínicos han demostrado la distribución heterogénea de los receptores nicotínicos en el cerebro de la rata; las mayores concentraciones se localizan en el tálamo, en la corteza cerebral y en el estriado, y las más bajas en el hipocampo, el hipotálamo y el cerebelo. En la corteza visual se localizan principalmente en la capa IV, con bajas concentraciones en las capas V y VI.

La activación fisiológica de los receptores nicotínicos de la corteza cerebral requiere de altas concentraciones de ACh, a diferencia del receptor muscarínico. *In vitro* las terminales de las interneuronas colinérgicas de la corteza cerebral no contienen acetilcolinesterasa y carecen de un sistema de captura de ACh; sin embargo es posible que *in vivo* existan altas concentraciones de ACh y por tanto que las interneuronas colinérgicas de la corteza cerebral activen

preferencialmente a los receptores nicotínicos induciendo así la activación funcional de otros neurotransmisores (Sargent, 1993).

Agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos. La nicotina, la carbamilcolina y el feniltrimetilamonio son los principales agonistas del receptor nicotínico y actúan en las sinapsis ganglionares y neuromusculares.

Los agonistas 1-1-dimetil-4-fenilpiperazina y el tetrametilamonio actúan en la sinapsis nicotínicas ganglionares, pero son menos activos que la nicotina. La succinilcolina, la d-tubocurarina, el pancuronium y la α -bungarotoxina, son algunos de los antagonistas de los receptores nicotínicos postsinápticos y bloquean la acción de ACh en la unión neuromuscular, reducen la frecuencia de la apertura de los canales y se utilizan para producir la relajación del músculo esquelético (Goodman & Gilman, 1996).

4. PARTICIPACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES ACETILCOLINA Y GABA EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

4.1 Acetilcolina (ACh). Actualmente existen resultados experimentales en animales y humanos que apoyan el concepto de que los mecanismos colinérgicos son esenciales para el aprendizaje y la memoria (Blokland, 1996; Caine, Weingartner, Ludlow, Cudahy & Wehry, 1981; Flicker, Serby & Ferris, 1990). La ACh es uno de los neurotransmisores que ha sido más frecuentemente asociado con los procesos de aprendizaje y memoria, habiéndose propuesto que las bases fisiológicas de la memoria y el olvido, dependían de fluctuaciones temporales de la actividad colinérgica a partir del aprendizaje inicial; es decir, a mayor sensibilidad colinérgica postsináptica se incrementaría la evocación, y el olvido sería causado por una baja en dicha sensibilidad (Deutsch, 1971). Se ha demostrado en diferentes pruebas conductuales que la aplicación de agonistas y antagonistas colinérgicos producen incrementos o deficiencias en la memoria y el aprendizaje, por lo que actualmente se considera que tiene un papel modulador en dichos procesos. El estudio del sistema colinérgico cobró auge a partir de que se descubrió que en la enfermedad de Alzheimer hay un decremento en la función colinérgica debida a la degeneración del núcleo basal de Meynert (Whitehouse, Price, Struble, Clark, Coyle & DeLong, 1982). En estudios más recientes se ha encontrado que otros sistemas cerebrales como los noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y GABAérgicos también disminuyen su actividad en la enfermedad de Alzheimer (Iversen & Rossor, 1984).

Los primeros estudios en que se evaluó el efecto de la ACh en la memoria y aprendizaje fueron realizados por Deutsch en 1971 quien utilizó drogas como la fisostigmina y la escopolamina administradas de 28 a 30 días en ratas después del entrenamiento de una tarea de discriminación con una luz brillante. La retención fue examinada 30 min después de la administración del fármaco y encontró que el tiempo máximo en que la tarea estudiada podía ser interrumpida por la dosis de fisostigmina fue hasta los 14 días; sin embargo la misma dosis no tenía efecto 1 día después del entrenamiento y facilitó la retención a los 28 días de entrenamiento. Deutsch propuso que las experiencias del aprendizaje reforzadas mediante la asociación E-R, inician procesos que causan sinapsis colinérgicas en las vías neuronales del cerebro, para producir concentraciones más efectivas de ACh, por lo que durante la transmisión sináptica, este neurotransmisor se libera de manera gradual durante varios días; al final, el efecto facilitatorio, de deterioro o sin efecto producido por la droga en la retención dependerá de la

intensidad del entrenamiento inicial, de la dosis de la droga y el tiempo en que se realizó el entrenamiento (Deutsch, 1971).

En otro estudio la administración sistémica post-entrenamiento de colinomiméticos como la oxotremorina y la fisostigmina en diferentes dosis (0.125, 0.250 y 0.500 $\mu\text{Mol/kg}$) facilitaron la retención de la respuesta de evitación inhibitoria en ratones cuando se administraron en un intervalo de 10 min siguientes al entrenamiento; pero cuando se inyectaron a los 30 min o 1 hr después, no afectaron la retención. En este mismo estudio se demostró que la inyección de atropina (2 $\mu\text{Mol/kg}$) 20 min pre-entrenamiento podía revertir la facilitación producida por oxotremorina y fisostigmina; pero no fue afectada por metilatropina (2 $\mu\text{Mol/kg}$). La metoxotremorina y neostigmina (0.250 $\mu\text{Mol/kg}$) post-entrenamiento no afectaron la retención en las mismas condiciones experimentales (Baratti, Huygens, Miño, Merlo & Gardella, 1979). Con los resultados de estos estudios se demostró que la facilitación inducida por los colinomiméticos es un proceso dependiente del tiempo, ya que la mejoría de la retención decreció cuando el intervalo entre el entrenamiento y el tratamiento fue mayor. De igual forma se dedujo que los efectos de la oxotremorina y la fisostigmina ocurren a nivel central, ya que los análogos cuaternarios que no atraviesan la barrera hematoencefálica como la metilatropina, metoxotremorina y la neostigmina, por vía sistémica tienen poco o ningún efecto en el sistema nervioso central.

Cuando se administraron agonistas colinérgicos en diferentes dosis inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria y se probaron 72 hr después, la fisostigmina en la dosis de 0.03mg/kg mejoró la ejecución y en las dosis de 0.06 y 0.12 mg/kg deterioraron la ejecución de la tarea. La 4 aminopiridina (4-AP) en las dosis de 0.05 y 0.10 mg/kg mejoraron la retención de evitación inhibitoria y en las dosis mayores 1.0 y 2.0 no hubo efecto. La oxotremorina mejoró la retención en las dosis de 0.5, 0.10 y 0.20 mg/kg pero con la dosis de 0.01 mg/kg no hubo efecto. La arecolina (0.10, 0.50 y 1.0 mg/kg) tuvo efecto facilitatorio dependiente de la dosis, siendo significativo para la dosis de 1.0 mg/kg; mientras que la nicotina (0.05, 0.10, 0.50, 1.0 mg/kg) mejoró la retención con las dosis de 0.05 y 1.0 mg/kg (Haroutunian, Barnes & Davis, 1985). Los resultados de estos estudios demostraron que existe un rango de dosis en que se facilita la ejecución, otras dosis que tienen poco o ningún efecto en la retención y otras dosis que deterioran la retención de las tareas motivadas aversivamente. Las drogas que actuaron en los procesos postsinápticos fueron más efectivas en las dosis altas estudiadas; sin

embargo se ha citado que dosis mayores de oxotremorina y arecolina más que mejorar la ejecución originan una U invertida en la relación dosis-respuesta (Haroutunian et al., 1985).

En los estudios con anticolinérgicos, la escopolamina es el antagonista colinérgico muscarínico que más se ha empleado para bloquear el efecto de ACh e inducir amnesia en sujetos experimentales, incluso se ha generalizado su uso como un modelo experimental de amnesia (Blokland, 1996; Iversen, 1997).

La administración de escopolamina (0.3 mg/kg) por vía sistémica deterioró la ejecución de una tarea en laberinto radial en la que se utilizó alimento como reforzador produciendo un decremento en la respuesta correcta inicial e incrementando el número de errores (Li, Matsumoto, Tohda, Yamamoto & Watanabe, 1997).

En condiciones de estrés, la amnesia inducida por escopolamina puede ser revertida; en un estudio realizado por Zerbib y Laborit en ratones que estuvieron sujetos dentro de tubos de plástico durante 2 horas por la mañana y 1 hora en la tarde, en periodos de 1 día, 10 días ó 30 días y los controles que no fueron manipulados durante ese tiempo. La escopolamina (0.1mg/kg) intraperitoneal pre-entrenamiento no tuvo efecto en la retención de evitación inhibitoria en los sujetos que estuvieron en situaciones de estrés de 1 o 10 días en comparación a los controles, se observó que el estrés revirtió la amnesia inducida por escopolamina. Los grupos bajo estrés durante 30 días mostraron deterioro en la retención de evitación inhibitoria con 0.05 mg/kg de escopolamina intraperitoneal. Los resultados de este estudio fueron explicados por los investigadores en relación a la sensibilidad del sistema colinérgico ante el estrés, durante la exposición de 30 días fue menor la sensibilidad del sistema colinérgico y mayor en 1 ó 10 días (Zerbib & Laborit, 1990). Estos resultados se compararon con otros donde la administración crónica de fisostigmina o de diisopropilfluorofosfato produjeron déficit en la retención de evitación inhibitoria e indujeron un decremento en la densidad cortical de los receptores muscarínicos (Gardner et al., 1984 citado en Zerbib et al., 1990).

Hay resultados en los que las dosis de 10, 20, 40 y 80 µg de escopolamina post-entrenamiento no tuvieron efecto en la tarea de evitación inhibitoria, administrada en el hipocampo de ratones (Farr, Flood & Morley, 2000). En otras tareas aversivas como el condicionamiento contextual al miedo, la dosis de 25 µg de escopolamina post-entrenamiento, en el hipocampo si deterioró la respuesta (Wallenstein & Vago, 2001).

La administración de carbacol o de ACh 5 min pre-entrenamiento en la formación

reticular del mesencéfalo mejoraron la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria; con tres intensidades diferentes se observó que cuando la intensidad del choque es más baja, las ratas adquirieron la respuesta de evitación más rápidamente. La administración de atropina suprimió el efecto de facilitación de esta tarea. Bajo las mismas condiciones la tarea de presión de palanca para obtener agua o alimento es facilitada por el carbacol y deteriorada por la atropina (Neill & Grossman, 1970).

Los cambios en la concentración de ACh y la densidad de receptores muscarínicos inducidos por el aprendizaje de evitación inhibitoria no son similares en las sinapsis colinérgicas de diferentes áreas cerebrales, por lo que la participación del sistema colinérgico puede diferir con base al área cerebral y a los subtipos de receptores involucrados. El entrenamiento en evitación inhibitoria provocó un decremento en la densidad cortical de los receptores muscarínicos (Gardner et al., 1984 citado en Zerbib & Laborit, 1990).

Se ha reportado que después del entrenamiento en la prueba de evitación inhibitoria (0.2 mA) los receptores colinérgicos de tipo muscarínico M1 aumentaron su densidad medida a través del enlace con [³H]-pirenzepina en un 27% respecto al control en el neocórtex, 75% en la corteza temporo-parietal, y 100% en el hipocampo, mientras que los receptores postsinápticos colinérgicos M2 con [3H] oxotremorina, disminuyen 50% en el hipocampo (Ortega & Díaz del Guante, Prado-Alcalá & Alemán 1996).

La administración sistémica de escopolamina (2.0, 4.0, 6.0, 8.0 ó 12 mg/kg) post-entrenamiento en evitación inhibitoria con un choque de 3.0 mA, ocasionó déficits dependientes de las dosis en la ejecución en evitación inhibitoria. En este mismo experimento se evaluó en grupos adicionales si el sobre-reforzamiento con choques de 6.0 y 9.0 mA podría prevenir los efectos amnésicos de la escopolamina y encontraron que los grupos tratados con 8 y 12 mg/kg de escopolamina en las intensidades de 6.0 y 9.0 mA no tuvieron deterioro (Durán-Arévalo, Cruz-Morales & Prado-Alcalá, 1990). Con los resultados obtenidos en este experimento, los investigadores propusieron que el sobre-reforzamiento protege contra la amnesia inducida por la escopolamina.

En un estudio realizado por Prado Alcalá y Cobos Zapiain (1977) la microinfusión de atropina (80µg) en la región dorsal del núcleo caudado o en la amígdala de gatos provocó amnesia en la tarea de presión de palanca cuando los sujetos recibieron bajo entrenamiento y no hubo amnesia en los que recibieron sobreentrenamiento.

Por otro lado se obtuvieron efectos amnésicos con la microinyección de escopolamina (30 µg) en el núcleo caudado anterior de gatos, en la tarea de alternación espacial cuando los sujetos fueron sometidos a 7 sesiones de entrenamiento pero no hubo amnesia cuando se aumentó el entrenamiento a 20 sesiones (Prado-Alcalá, Bermúdez-Rattoni, Velázquez-Martínez & Bacha, 1978). Con los resultados de estos experimentos, los autores sugieren que hay una protección contra los déficits de ejecución ocasionados por la escopolamina en los sujetos que fueron sobre-entrenados.

En los experimentos realizados por Giordano y Prado-Alcalá (1986), la inyección intraestraestriatal post-entrenamiento de atropina a diferentes dosis produjo una deficiencia dependiente de las dosis en la tarea de evitación inhibitoria. En otro experimento los mismos investigadores al utilizar diferentes intensidades de choque durante el entrenamiento, observaron que la atropina produjo déficit con bajas intensidades de choque (0.25 mA) y no hubo déficit con intensidades altas (0.50 y 1.00 mA).

De las observaciones de los estudios previos Cruz Morales, Durán-Arévalo, Díaz del Guante, Quirarte y Prado-Alcalá, 1992 estudiaron el efecto de la administración sistémica post-entrenamiento de escopolamina (8mg/kg) al aumentar la magnitud del reforzador (2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 ó 3.0 mA) y encontraron que los grupos entrenados con bajas intensidades (2.5, 2.6 y 2.7 mA) presentaron amnesia; mientras que en las intensidades más altas la ejecución fue cercana a la del grupo control. Con los resultados de estos experimentos los investigadores sugieren que hay un umbral donde la actividad colinérgica es necesaria para el desarrollo de los procesos de consolidación de la memoria en la conducta de evitación y que después del sobre-entrenamiento o el sobre-reforzamiento el control de esta conducta es transferida del sistema colinérgico estriatal a otros sistemas neuroquímicos dentro o fuera del estriado.

Existen evidencias de que los agonistas muscarínicos colinérgicos selectivos y no selectivos pueden revertir la amnesia inducida por escopolamina.

También se ha demostrado que otros fármacos no colinérgicos como los agonistas inversos de las benzodiazepinas, los antagonistas GABAérgicos picrotoxina y estricnina o el antagonista adrenérgico D-anfetamina y el antagonista serotoninérgico fluoxetina, pueden revertir el deterioro en la ejecución provocado por escopolamina, lo cual habla de la poca especificidad de la escopolamina para el sistema colinérgico (Blokland, 1996).

4.2 Acido Gamma-amino-butírico (GABA). El papel del GABA en la memoria y el

aprendizaje hace poco tiempo se empezó a estudiar. La distribución tan difusa de los receptores GABAA y GABAB en el cerebro hace difícil relacionarlo con funciones conductuales específicas. Aún se desconoce mucho sobre la estructura de sus receptores, su fisiología y su farmacología incluso en el caso de la síntesis de fármacos análogos son pocos los que se han logrado sintetizar con efectos específicos en los receptores GABAB (Enna & Bowery, 1997).

Los efectos de agonistas GABAA en el aprendizaje y la memoria son poco claros, aunque hay reportes de que la administración de agonistas GABAA inducen deterioro de la memoria en diversas tareas cuando se administran por vía sistémica o intracerebral.

Cuando se administró muscimol en diferentes dosis (0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg) en ratones de diferentes cepas (C57 y DBA), en la cepa C57 hubo un deterioro dependiente de la dosis y se observó mejoría también dependiente de la dosis en la cepa DBA (Castellano, Cestari, Cabib & Puglisi-Allegra, 1993). La administración intraperitoneal de muscimol pre-entrenamiento en ratas en 3 días consecutivos en una tarea de laberinto de Morris, mejoró la ejecución el cuarto día en el grupo que no se administró muscimol pre-prueba, mientras que el grupo que recibió muscimol pre-prueba el cuarto día mostró deterioro; por lo que los autores concluyeron que el muscimol genera aprendizaje dependiente de estado (Nagakawa, Ishibashi, Yoshi & Tagashira, 1995); aunque hay reportes de que el efecto de muscimol no es dependiente de estado (Castellano & McGaugh, 1989). En otro estudio la administración sistémica post-entrenamiento de muscimol (1.0 ó 3.0 mg/kg) produjo amnesia retrógrada en la tarea de laberinto reforzada con pequeñas cantidades de comida, y sólo se encontró amnesia retrógrada con la dosis de 3.0 mg/kg cuando fueron reforzados con grandes cantidades de alimento (Salinas & McGaugh, 1995). Sin embargo hay resultados contradictorios reportados por Nabeshima et al., (1988), en los que la administración sistémica post-entrenamiento del agonista GABAA muscimol (0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 mg/kg) y del ácido aminooxiacético (15.0 y 25.0 mg/kg) inhibidor de GABAT, produjeron reversión de la amnesia inducida por picrotoxina (1.5 y 3.0 mg/kg) y bicuculina (1.0 y 1.5 mg/kg).

La administración intracerebral de muscimol después del entrenamiento en evitación inhibitoria produjo amnesia retrógrada cuando se aplicó en la amígdala (Ammassari-Teule et al., 1991; Jerusalinsky, Quillfeldt, Walz, Da Silva, Bueno, Bianchin, Schmitz, Zanatta, Ruschel, Paczko, Medina & Izquierdo, 1994), la corteza entorrinal, el hipocampo (Jerusalinsky et al., 1994) y el septum (Chrobak, Stackman & Walsh, 1989). Cuando se administró en los núcleos

magnocelulares de rata produjo deterioro de la memoria de trabajo dependiente de la dosis, sin afectar la memoria de referencia en el laberinto en Y (Beninger, Ingles, Mackenzie, Jhamandas & Boegman, 1992). Por otro lado, la administración crónica de GABA en la corteza medial prefrontal, provoca déficits en la tarea de alternación espacial en ratas (Meneses, Galicia & Brailowsky, 1993).

Otro grupo de drogas agonistas de los receptores GABAA que han sido evaluadas en aprendizaje y memoria son las benzodiazepinas endógenas y exógenas y se ha encontrado que producen deterioro de diferentes tareas. La inyección subcutánea de diazepam (1.0, 0.5, 0.25, 0.125 y 0.0625 mg/kg) antes (5, 15 o 30 min), o inmediatamente después del entrenamiento (15 o 30 min) en una tarea de aversión al sabor sólo produjo amnesia con la dosis de 0.125 m/kg administrada inmediatamente después del entrenamiento (Farkas & Crowe, 2000). La administración sistémica de clordiazepóxido (5 mg/kg) pre-entrenamiento, atenuó la adquisición de la respuesta de evitación inhibitoria en ratas y produjo un aprendizaje dependiente de estado (Waddingto, & Olley, 1977).

El ácido valproico que es un inhibidor de GABAT deterioró la adquisición de evitación inhibitoria pre-entrenamiento y potenció la amnesia inducida por choque electroconvulsivo (Mondadori & Classen, 1984); pero en otros estudio se reportó un efecto facilitatorio en la adquisición de respuestas condicionadas en ratones (Brioni, 1993).

En general, en los estudios realizados con la aplicación de los antagonistas GABAA, se ha demostrado mejoría de los procesos de aprendizaje y memoria; aunque se han reportado efectos opuestos. El pretratamiento agudo con los antagonistas de los receptores GABAA bicuculina y el antagonista de las benzodiazepinas flumazenil revirtió el déficit inducido por diazepam en el aprendizaje de aversión al sabor en pollos (Farkas & Crowe 2000).

La estricnina (0.15, 0.30 y 0.60mg/kg) y la picrotoxina (0.30, 0.60 y 1.20 mg/kg) mejoran la retención en evitación activa cuando se aplican inmediatamente después del entrenamiento por vía intraperitoneal en ratones con un efecto dependiente de la dosis (Bovet, McGaugh & Oliverio 1966). En otro estudio se evaluó el efecto de la administración post-entrenamiento de bicuculina (3.0-5.4 mg/kg) y picrotoxina (3.1-5.7 mg/kg) en las tareas de evitación inhibitoria (0.17, 0.35, 0.50, 0.70 y 1.0 mA) y en discriminación en laberinto en Y, la picrotoxina y la bicuculina indujeron mejoría dependiente de la dosis en ambas tareas. En evitación inhibitoria también se observó mejoría dependiente de la intensidad con bicuculina y picrotoxina (Brioni & McGaugh,

1988).

La administración sistémica de picrotoxina (0.25, 0.5 o 1.0 mg/kg), inmediatamente o a los 120 min después del entrenamiento de evitación inhibitoria en ratones mejora la retención con las dosis de 0.5 y 1.0 mg/kg y no se afectó por la dosis de 1.0 mg/kg administrada a los 120 min post-entrenamiento. En este mismo estudio se evaluó si la mejoría de la retención inducida por la picrotoxina era dependiente de estado, por lo que se administraron la droga o solución salina en diferentes tiempos previos a la prueba de retención (30, 10 ó 3 min) y no se afectaron las latencias de retención de los animales que recibieron picrotoxina o salina inmediatamente después del entrenamiento y antes de la prueba por lo que los investigadores concluyeron que el efecto de mejoría con picrotoxina post-entrenamiento no es dependiente de estado (Castellano & McGaugh, 1989).

En otros estudios la inyección sistémica de bicuculina y picrotoxina produjeron amnesia en evitación inhibitoria. El muscimol y el ácido aminoociacético revirtieron el efecto amnésico de la bicuculina; mientras que el muscimol, el baclofen y el ácido aminoociacético revirtieron la amnesia inducida por picrotoxina (Nabeshima, et al., 1988).

La administración de picrotoxina (1µg) en las regiones lateral y posteroventral del estriado produjo amnesia, en las regiones dorsomediales provocó un deterioro intermedio y no tuvo efecto en la región ventromedial de estriado (Salado-Castillo, Díaz del Guante, Alvarado, Quirarte & Prado-Alcalá, 1996). La bicuculina administrada post-entrenamiento en la amígdala de ratas, bloquea la amnesia inducida por el midazolam (2.0 mg/kg) en evitación inhibitoria de ensayo múltiple (Dickinson-Anson & McGaugh, 1997).

La administración intraseptal de bicuculina (0.25 µg/0.5 µl) puede producir activación o bloqueo en los procesos de memoria episódica en las tareas de laberinto radial y de igualación a la muestra en ratas dependiendo de la dosis (Chrobak & Napier, 1992). La administración en la zona incerta o en la sustancia nigra de picrotoxina o bicuculina administradas después del entrenamiento de evitación inhibitoria produjeron amnesia cuando se utilizaron bajas intensidades de choque (0.2 mA) y no tuvieron efecto amnésico cuando se utilizaron intensidades de choque altas (0.4 mA) (Cobos-Zapíaín, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, Roldán-Roldán, Díaz del Guante & Prado-Alcalá, 1996).

Se han realizado estudios con la administración de los antagonistas de benzodiazepinas en diferentes estructuras cerebrales. Las inyecciones de flumazenil en la amígdala incrementan la

retención de evitación inhibitoria y atenúa el deterioro inducido por la inyección intramédula del muscimol (Izquierdo et al., 1990). El flumazenil bloquea el déficit de memoria de trabajo inducido por la administración de clordiazepóxido en el septum (Stackman & Walsh, 1992).

Existen pocos estudios conductuales sobre la participación del receptor GABAB en la memoria. El agonista GABAB, baclofen aplicado por vía intraperitoneal post-entrenamiento deteriora la adquisición en la prueba de evitación activa en ratas (Kuziemka, et al., 1999). La administración pre-entrenamiento del baclofen (0.5 mg/kg) por vía sistémica, no modificó las latencias de adquisición en evitación inhibitoria; pero provocó déficits en la tarea de reconocimiento de objetos y no produjo cambios en la conducta de actividad exploratoria. En este mismo estudio la administración de la misma dosis de baclofen post-entrenamiento en evitación inhibitoria tampoco tuvo efecto (Car & Wisniewski, 1998). La administración sistémica del baclofen (6.0 y 12.0 mg/kg), antagonizó la amnesia inducida por picrotoxina en ratones que fueron entrenados en supresión condicionada (Nabeshima et al., 1988). En un estudio en que se entrenaron grupos de ratas en evitación inhibitoria con diferentes intensidades (1.0, 1.5, 2.0 o 2.5 mA), el baclofen post-entrenamiento produjo deterioro en las intensidades de 2.0 y 2.5 mA (García-Saldívar, 2002). El baclofen (5 ó 10 mg/kg) en diferentes intervalos post-entrenamiento (inmediatamente, a los 10 min y 60 min) sólo deterioró la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria cuando se administró inmediatamente (Swartzwelder, Tilson, McLamb & Wilson, 1987).

Cuando se administró el baclofen en diferentes estructuras cerebrales, después del entrenamiento en el laberinto radial, se encontró que en la región intraseptal deterioró la memoria de trabajo con la dosis de 3 nM, pero no con 1.5 ó 0.75 nM (Stackman & Walsh, 1994). En otro estudio el baclofen también deterioró la memoria de trabajo, pero no la memoria de referencia cuando se administró en el núcleo magnocelular (De Sousa, Beninger, Jhamandas & Boegman, 1994). La inyección intracerebroventricular de varias dosis de baclofen (0.25-2.0 µg /2 µl) post-entrenamiento redujo la retención en ratas en evitación inhibitoria (Zarrindast, Khodjastehfar, Oryan, & Torkaman-Boutorabi, 2001).

Se ha sugerido que los antagonistas GABAB tienen un efecto facilitatorio en la memoria. El uso de los antagonistas sintéticos saclofen, 2-hidroxisaclofen y faclofen que fueron los primeros antagonistas derivados fosfónicos del baclofen, bloquean el sitio de los receptores GABAB, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica (Bowery, 1993), lo que ha hecho difícil

evaluar su efecto conductual después de la inyección sistémica y es necesario su aplicación intracerebral para poder evaluarlos. El deterioro en la memoria de trabajo inducido por baclofen en el núcleo magnocelular fue revertido por el faclofen (De Sousa et al., 1994). En la corteza estriada de gatos el faclofen antagonizó la supresión inducida por baclofen en el registro de potenciales evocados visuales (Baumfalk & Albus, 1988).

En el área ventral tegmental, el faclofen en las dosis de 500 y 1000 ng produjo un efecto facilitatorio sólo con la dosis de 500 ng en la respuesta locomotora (Trojniar & Klejbor, 1999)

La administración del antagonista GABAB CGP36742 (0.3 a 100 mg/kg) por vía sistémica antes o después del entrenamiento, mejoraron la retención de las tareas de evitación pasiva, aprendizaje social y aprendizaje espacial en ratas, ratones y monos (Mondadori, Jaekel & Preiswerk, 1993). En una cepa de ratas con crisis epileptógenas, los antagonistas orales GABAB CGP36742, CGP56433, y CGP61334 produjeron mejoría en la ejecución de evitación activa en comparación con las ratas no epilépticas (Getowa, Bowery & Spassov, 1997). Los antagonistas CGP71892 y CGP55845 (0.01 a 1.0 mg/kg) en ratas mejoraron la retención en evitación activa en todas las dosis empleadas, mientras que el CGP 62349 sólo fue activo con la dosis de 0.01 mg/kg (Getowa & Bowery, 1998).

5. FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO DE LAS DROGAS EN EL APRENDIZAJE Y MEMORIA

En la revisión realizada resulta evidente que existen marcadas diferencias entre los resultados obtenidos. Algunas de estas diferencias pueden atribuirse a variables farmacológicas como el tipo de fármaco empleado, la dosis, la vía de administración, variables biológicas como el sexo de los sujetos, la especie, el peso, la edad, la temperatura y otras a variables conductuales como la fase de la memoria que se evalúa, los programas de reforzamiento, el tipo de reforzador positivo o negativo, la tasa de respuestas, la intensidad del estímulo, tiempo de administración del fármaco y el fenómeno conocido como aprendizaje dependiente de estado. La influencia de estos factores modifica el efecto de los fármacos. Algunas de estas variables que se consideran de interés para el presente trabajo, se analizarán a continuación.

5.1 Administración de fármacos pre-entrenamiento y post-entrenamiento. La fase de la memoria que se analiza es importante pues cuando los trabajos están relacionados con la adquisición de una respuesta nueva la administración de drogas previas al entrenamiento pueden alterar la conducta debido a efectos directos de la droga en el umbral al dolor, en la actividad motora, en la alteración de los mecanismos sensoriales (McGaugh & Gold, 1989). Existen en la actualidad varias investigaciones en humanos y animales que ponen de manifiesto que los tratamientos post-entrenamiento alteran la retención. La memoria se examina a diferentes intervalos después del entrenamiento dependiendo de si se está estudiando memoria de corto o de largo plazo. Una droga administrada inmediatamente después del entrenamiento influye en la consolidación. Los estudios farmacológicos han revelado que los procesos de almacenamiento de la memoria están modulados por la acción de sistemas endógenos activados por las experiencias del aprendizaje. Hay evidencias considerables de que la retención puede ser modulada por la administración de hormonas neuromoduladoras que son normalmente liberadas por experiencias comparadas a las utilizadas en el entrenamiento. Existe evidencia de que la administración de drogas adrenérgicas y noradrenérgicas producen mejoría de la memoria en diferentes tareas. La adrenalina mejora la memoria en ratas y ratones, en una gran variedad de tareas motivadas apetitiva y aversivamente. La administración sistémica de adrenalina después del entrenamiento deterioró la ejecución en evitación inhibitoria (McGaugh & Cahill, 1997); sin embargo existen reportes de que la misma dosis de adrenalina administrada post-entrenamiento con un choque de baja intensidad aumenta la retención en evitación inhibitoria y genera amnesia cuando se

administra después del entrenamiento con un choque de alta intensidad (Gold & Zornetzer, 1983), con el propósito de correlacionar estos resultados con los niveles plasmáticos de adrenalina, se implantaron electrodos en la amígdala de ratas y se administraron choques de alta o baja intensidad y se encontró que las bajas intensidades producían niveles plasmáticos bajos de adrenalina y no mejoraron la ejecución de los sujetos en la prueba de retención; en tanto que las intensidades altas produjeron niveles plasmáticos altos de adrenalina y los sujetos tuvieron una buena retención. En este mismo estudio se encontró que la administración subcutánea de adrenalina post-entrenamiento en evitación inhibitoria con la aplicación de choques de baja intensidad, con la dosis de 0.1 mg/kg se obtenía buena retención y cuando se utilizaron dosis de adrenalina cinco veces mayores (0.5 mg/kg) se generó amnesia; por lo que se considera que las dosis de adrenalina muy bajas o muy altas deterioran la retención (Gold & Zornetzer, 1983).

También hay evidencias de que la retención puede ser influida por tratamientos que alteran el funcionamiento de estos sistemas neuromoduladores. En la mayoría de los estudios en los que aplicaron antagonistas adrenérgicos se ha reportado deterioro en la ejecución en diversas tareas. La administración sistémica del antagonista β -adrenérgico propranolol (5 mg/kg) en ratas que fueron sometidas a una tarea de aprendizaje estresante como el laberinto de Morris, y clasificadas como “buenos aprendedores” y “pobres aprendedores”, se observó una amnesia robusta en los buenos aprendedores, pero no hubo un efecto significativo en los pobres aprendedores (Cahill, Pham & Setlow, 2000).

Es de interés el hecho de que el efecto de tales tratamientos es dependiente del tiempo. La retención puede ser incrementada por una amplia variedad de drogas cuando se administra inmediatamente después del entrenamiento en los primeros segundos o minutos después de la adquisición, las memorias son más lábiles y muy susceptibles al efecto de las drogas (McGaugh, 1973; Squire, 1987); ya que los animales no están bajo la influencia de las drogas en el entrenamiento ni en la prueba posterior de retención, los resultados de estos estudios son interpretados como índice de que los tratamientos influyen sobre la memoria por modulación en el almacenamiento de la información.

Las investigaciones en esta área han involucrado mecanismos de consolidación de la memoria e implican sistemas de neurotransmisores de sinapsis excitatorias, glutamatérgicas y colinérgicas inhibidas por sinapsis GABAérgicas y moduladas por terminales noradrenérgicas, así como de otros sistemas de neuromoduladores. Diversas drogas aplicadas después del

entrenamiento pueden inducir un estado peculiar que puede ser reproducido al tiempo de la prueba para obtener la recuperación. En este caso, las drogas no afectan la consolidación, pero adicionan información a la memoria, la cual puede ser usada como clave al tiempo de realizar la prueba para poder recuperar la información. La administración de la misma droga después del período de consolidación, pero antes de la prueba, no tendría efecto en el entrenamiento, ni en la prueba.

5.2 Vía de administración. Las drogas pueden ser administradas por diferentes vías. Las vías de administración más empleadas en estos estudios son la administración sistémica y la intracerebral. La de vía administración de los fármacos es importante porque determina la cinética y farmacodinamia que seguirá la droga en el organismo. Así, por ejemplo la inyección sistémica no permite identificar los sitios de acción en el cerebro, los estudios que utilizan microinfusiones de drogas en regiones específicas del cerebro, tienen la ventaja de que los fármacos no tienen que cruzar por diferentes compartimentos incluyendo la barrera hematoencefálica además que se aplican directamente en zonas de las estructuras cerebrales cuya participación en la formación de la memoria se desea conocer.

5.3 Dosis. La mejoría o deterioro de la ejecución que se observa también depende de la dosis de la droga. Así grupos de ratas entrenadas en evitación inhibitoria (0.7 mA) y que después del entrenamiento recibieron solución salina ó 0.03, 0.3 o 3.0 mg/kg, ip de ACTH, cuando fueron evaluadas 24 horas después se observó que las dosis bajas mejoraron la retención, mientras que las dosis altas la deterioraron (Martínez, 1985). La anfetamina (1, 5, 10 mg/kg), cuando se administró por vía sistémica en ratones hembras de la cepa CF-1, 20 min antes del entrenamiento deterioró el aprendizaje en evitación inhibitoria (320 mA 0.8 s) con las dosis de 5 y 10 mg/kg, pero no hubo efecto con la dosis de 1 mg/kg (Bammer, 1982).

5.4 Magnitud del estímulo: Una variable que ha sido de interés en los procesos de aprendizaje y memoria es la intensidad del estímulo debido a que puede modificar la respuesta a los fármacos. Al entrenar a los sujetos con choque de baja intensidad, los sujetos, muestran latencias cortas de retención, a diferencia de los que son entrenados con una intensidad de choque mayor y que presentan latencias de retención largas (Gold & Zornetzer, 1983).

Grupos de ratas entrenadas en evitación inhibitoria con 4 diferentes intensidades de choque e inyectados con ACTH (3.0 o 6.0 mg/kg, i.p) después del entrenamiento y probados 24 h más tarde, en la intensidad de 0.4 mA ambas dosis de ACTH mejoraron la memoria; con

0.5mA sólo hubo mejoría en la dosis de 3.0 mg/kg y cuando el choque se incrementó a 0.7 y 2.0 mA, ambas dosis de ACTH produjeron deterioro de la retención (Martínez, 1985).

5.5 Programas de reforzamiento: La relevancia de los programas de reforzamiento han tenido una influencia considerable en el desarrollo de la farmacología conductual. Cada programa de reforzamiento genera diferente patrón y diferente tasa de respuestas. Estos patrones son confiables y predecibles y son sensibles a los efectos de muchas drogas (McKim, 1986). Algunos programas específicos son más sensibles a algunas drogas que a otras, y drogas similares afectan la conducta controlada por programas en una manera similar. Se han encontrado diferencias en el desarrollo de la respuesta como resultado de diferentes programas; Kelleher y Morse (1968), entrenaron monos inicialmente bajo un programa de intervalo variable con la presentación de alimento y también recibían un choque eléctrico para la primera respuesta después de 10 min; más tarde el programa de alimento fue eliminado y un patrón de respuesta fue mantenido bajo un programa de intervalo fijo de presentación del choque. En una fase de estos experimentos, cada 10 min, el ciclo de intervalo fijo fue seguido por 1 periodo de 1 min en el cual cada respuesta producía un choque. Bajo estos dos componentes, la respuesta fue mantenida con el programa de intervalo fijo pero fue marcadamente suprimida bajo el programa de razón fija durante el min 11. Entonces, si el choque mantiene o suprime una respuesta depende del programa bajo el cual éste se presenta. En otro experimento con monos, se demostró el mantenimiento y la supresión de una respuesta bajo un programa múltiple de presentación de choque con entrenamiento previo bajo un programa de evitación, la respuesta fue mantenida bajo un programa de intervalo variable de 3 min con la presentación de choque, durante ciertos segmentos de cada sesión experimental el color de la luz en la cámara fue diferente y los choques fueron presentados bajo un programa de respuesta de razón fija. La respuesta fue mantenida bajo el programa de intervalo variable pero fue suprimida durante el programa de razón fija de una respuesta (McKearney & Barret 1985).

5.6 Tasa de respuesta. Se ha descrito que el efecto de las drogas es dependiente de la tasa de respuestas generadas por los diferentes programas. Con programas que generan tasas de respuesta bajas, en los grupos control el efecto del fármaco será elevar la tasa de respuesta y con tasas altas el efecto del fármaco será bajar la tasa. Dews observó los efectos de la metanfetamina en la respuesta de picoteo de pichones bajo diferentes programas de presentación de alimento: intervalo fijo (IF), razón fija (RF). Cuando el alimento fue presentado para cada cincuenta

picoteos (RF50) con una respuesta promedio de una vez por minuto, las tasas control de respuesta fueron altas (una respuesta por segundo) mientras que cuando el alimento fue presentado con un programa de intervalo fijo de 15 min (IF15) o bajo un programa de razón fija de 900 respuestas (RF900) las tasas control de respuesta fueron bajas (0.1-0.2 respuesta por segundo), la metanfetamina en las tasas control altas decrementó la tasa de respuestas con dosis altas y con dosis bajas tuvo poco efecto por otro lado cuando la tasa control fue baja incrementó la respuesta en dosis bajas e intermedias y decrementó la respuesta sólo con las dosis altas. Los efectos de metanfetamina parecen depender de la tasa de respuesta control generada bajo estos programas. Entonces la misma dosis de metanfetamina podría incrementar o decrementar la respuesta, dependiendo de la tasa de respuestas control. En otro estudio Verhave (1963) evaluó el efecto de metanfetamina en la tasa de respuesta de evitación en ratas bajo diferentes programas de presión de palanca. La metanfetamina fue administrada en diferentes tiempos después del inicio de la primera sesión de entrenamiento y encontró que produjo un incremento en la tasa de respuesta de presión de palanca hasta de un 50% respecto a la línea base y un decremento en el número de choques recibidos, cuando se administra en los primeros periodos del entrenamiento. Este efecto dependiente de tasa se ha descrito para otras drogas incluyendo aminas simpatomiméticas, barbitúricos, benzodiazepinas, fenotiazinas y compuestos tricíclicos entre otras (McKearney & Barret, 1985).

5.7 Reforzamiento positivo y negativo. En muchas circunstancias ciertos estímulos son reforzantes cuando se presentan, mientras otros estímulos son reforzantes cuando se terminan o posponen. Esta diferencia es la base para la distinción entre reforzamiento positivo y reforzamiento negativo. Son reforzadores positivos, aquéllos que con su presentación aumentan la realización de una respuesta, por ejemplo, la comida, y el agua; los reforzadores negativos producen un aumento en la respuesta cuando se remueven a continuación de una respuesta, por ejemplo, un choque eléctrico o un ruido. Una gran variedad de experimentos han demostrado que el mismo evento puede servir como reforzador positivo o negativo dependiente de otros factores más que de las características intrínsecas del estímulo, esto dependerá del programa bajo el cual el estímulo es presentado o terminado; de la privación de alimento, etc. Por ejemplo en un experimento de Premack (1971) se evaluaron las probabilidades relativas de beber o correr en ratas a las que se les restringió el acceso a una rueda de actividad o a una botella de agua y se encontró que mientras las ratas privadas de la rueda de actividad incrementaron su ingesta de

agua cuando tuvieron acceso a la rueda, y las ratas privadas de agua pero con libre acceso a la rueda de actividad, suprimieron la ingesta de agua cuando se realizó una carrera forzada en la rueda de actividad.

5.8 Tiempo de administración. La respuesta a las drogas en la memoria puede modificarse dependiendo del tiempo en que ésta se administre, la eficacia de un tratamiento puede decrecer cuando aumenta el tiempo entre el entrenamiento y la administración del tratamiento. Por ejemplo la administración de adrenalina 0.1 mg/kg, intraperitoneal a diferentes intervalos después del entrenamiento en evitación inhibitoria produjo mejoría cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento y a los 10 min, pero no cuando se administró a los 30 y 60 min siguientes al entrenamiento de evitación inhibitoria (Martínez, 1985).

Cuando se administra el fármaco antes del entrenamiento se está actuando sobre la fase de adquisición de la tarea y cuando la droga se aplica después del entrenamiento se incide sobre fase de consolidación. Por lo tanto la evaluación del tratamiento estará en función del tiempo con respecto al entrenamiento sobre el que se está actuando.

5.9 Aprendizaje dependiente de Estado. Overton (1991) menciona que en el aprendizaje dependiente de estado, el sujeto es capaz de recordar sólo si se encuentra en una situación o estado fisiológico similar al que ocurrió durante la experiencia de aprendizaje o adquisición. El aprendizaje dependiente de estado se produce como resultado de cambiar la configuración de los estímulos que se presentan al organismo durante la sesión de entrenamiento y la de prueba. Los estudios conducidos por Auld (1951) y Miller (1957) (citados en Overton, 1991), utilizando un diseño experimental factorial 2x2, permitieron evaluar las condiciones en que se produce el desarrollo de aprendizaje dependiente de estado. De tal forma que cuando se entrena sin droga y se prueba sin droga no hay alteraciones en la ejecución y no ocurre aprendizaje dependiente de estado; pero sí se entrena sin droga y se prueba con droga puede ocurrir aprendizaje dependiente de estado al igual que si se entrena con droga y se prueba sin droga, debido a que el estado inducido por el fármaco es diferente, en estos casos se observan déficits en la ejecución; en la última condición, se entrena y prueba bajo el efecto de la droga, si el efecto en cuestión no es dependiente del estado entonces se esperaría observar déficit en la ejecución. Uno de los experimentos clásicos de Overton (1964) fue realizado con ratas sometidas al aprendizaje de una tarea en el laberinto "T", siguiendo el mismo diseño 2x2; donde se

administró pentobarbital 25 mg/kg y se encontró que el grupo que recibió entrenamiento sin droga, y prueba sin droga no tuvo efecto en la ejecución, un segundo grupo que se entrenó con droga y probó sin droga mostró déficit en la ejecución, en un tercer grupo tratado sin droga en el entrenamiento y con droga en la prueba se observó deterioro de la ejecución y el grupo tratado con pentobarbital en el entrenamiento y la prueba no tuvo efecto en la ejecución. Overton probó con este experimento que es posible desarrollar dos tendencias de respuesta opuestas, durante la prueba en estados con y sin droga, alterando los ensayos de adiestramiento en las dos condiciones, y se afectaría la adquisición de la memoria. Overton (1991) demostró que la cantidad de aprendizaje dependiente de estado causada por una sustancia en particular, puede variar marcadamente de una tarea a otra. Se ha reportado aprendizaje ligado a estado en el procedimiento de evitación inhibitoria con barbitúricos, anticolinérgicos, amfetaminas, reserpina, fisostigmina, mecamilamina, propranolol, apomorfina y 5-HTP, (Bammer, 1982).

Así como se ha reportado que cuando los sujetos son entrenados y evaluados en un estado farmacológico diferente, cuando reciben la droga antes del entrenamiento y la prueba, la ejecución se puede ver alterada, también se ha propuesto que puede presentarse el fenómeno de dependencia de estado cuando los sujetos reciben la droga después del entrenamiento. Esto sería equivalente a que la consolidación es dependiente de estado (Izquierdo, 1984).

Se ha atribuido el desarrollo del aprendizaje dependiente de estado a los cambios endógenos inducidos por drogas en sistemas neurohumorales u hormonales que participan en el proceso de consolidación (Izquierdo, 1984, 1989). Izquierdo (1984) sugiere que una gran variedad de drogas y sustancias endógenas se pueden incorporar a la experiencia de aprendizaje como señales y formar un registro diferente en el que se suman la experiencia del entrenamiento más la información de la droga en el post-entrenamiento. Los cambios exteroceptivos o interoceptivos producidos por las drogas establecen que la información que es almacenada en el sistema nervioso central, mientras éste se halla en un estado específico, resulta más fácil de recuperar cuando vuelve a probarse bajo el mismo estado, aunque hayan sido perturbadas agudamente por esa circunstancia algunas de las funciones normales del sistema nervioso. Por ejemplo se ha encontrado que las inyecciones de β -endorfina administradas previas a la prueba de retención atenúan la amnesia inducida por las inyecciones de β -endorfina administradas post-entrenamiento (McGaugh, 1989). En animales que no reciben tratamiento post-entrenamiento con β -endorfina, la ejecución es mejorada por la administración de β -endorfina o por una

experiencia nueva antes de la prueba. Por lo que no es claro de estos estudios que el efecto de deterioro de la β -endorfina o cualquier otro tratamiento post-entrenamiento es debido a la inducción de dependencia de estado. Parece poco probable que la mejoría de la retención producida por los tratamientos post-entrenamiento esté basada en la inducción de dependencia de estado, porque en tales experimentos, la mejoría de la retención se ve aún cuando no se dan tratamientos previos a la prueba de retención. Una interpretación de aprendizaje dependiente de estado aplicada a los tratamientos post-entrenamientos que mejoran la retención, puede requerir que se asuma que el estado inducido en el cerebro siguiente al entrenamiento es congruente con el que normalmente ocurre en tales animales cuando no se da tratamiento previo a la prueba de retención. Pero se asume que tal congruencia es la base de los efectos de mejoría de la memoria de las inyecciones post-entrenamiento de drogas y hormonas. La administración de las mismas drogas u hormonas previas a la prueba podría esperarse que decrementsen tal congruencia y entonces, atenúe la mejoría de la retención (McGaugh, 1989).

6. EL CUERPO ESTRIADO

El cuerpo estriado es una estructura anatomofuncional que forma parte del sistema de los ganglios basales. Los componentes de los ganglios basales se han relacionado con el sistema de la memoria implícita o procedural (Bermúdez-Rattoni, Mujica-González & Prado-Alcalá, 1986; Cobos-Zapíaín, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, Roldán, Roldán, Díaz del Guante & Prado-Alcalá 1996; McDonald & White, 1994; Setlow, & McGaugh, 1999; Squire, 1987). Los ganglios basales comprenden los siguientes núcleos: el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido (segmentos interno y externo), la sustancia negra (parte compacta y parte reticulada), el núcleo subtalámico, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (Bargas, Galárraga & Aceves, 1998; Heimer, Zahm & Alheid, 1995; Mink, 1999). Los ganglios basales se encuentran organizados en diferentes niveles subcorticales y todos están interconectados topográficamente (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, De Long & Strick, 1986; Loopuijt & Van Der Kooy, 1985; Lovinger & Tyler, 1996). Los efectos de la inactivación funcional con drogas o de lesiones en las conexiones de los ganglios basales producen trastornos en la ejecución de tareas aprendidas que sugieren que estos núcleos subcorticales pueden participar en la integración y almacenamiento de respuestas aprendidas (Kirkby & Kimble, 1968; Packard & McGaugh, 1996; Prado-Alcalá, Grinberg, Arditti, García, Prieto & Brust-Carmona, 1975). Actualmente se acepta que el cuerpo estriado desempeña una función importante en la adquisición y mantenimiento de respuestas condicionadas instrumentales, por lo menos aquéllas en las que es importante la actividad motora, así como en la consolidación de la memoria de este tipo de tareas (Bermúdez-Rattoni & Prado Alcalá, 2001).

6.1 El cuerpo estriado. Está formado por el núcleo caudado, el putamen (que juntos forman el neostriado), el núcleo accumbens y el globo pálido (Heimer et al., 1995; Wilson 1998). El neostriado y el accumbens, se consideran la región receptiva de muchas de las entradas aferentes que traen información de las distintas regiones de la corteza cerebral y en especial de las áreas sensoriales, motoras, premotoras de asociación, límbicas, amigdalinas e hipocámpicas; y son el origen de dos de las vías eferentes directa e indirecta que emergen de los ganglios basales (Bolam, Powell, Totterdell & Smith, 1981; Kandel et al., 1997; Wilson, 1998). En los roedores el caudado y el putamen son una sola estructura; en otros mamíferos como los primates, el neostriado es una estructura de mayor tamaño y la cápsula interna forma una lámina gruesa de fibras que separa casi completamente el núcleo caudado del putamen (Kemp &

Powell, 1971). El núcleo caudado, tiene la forma de una “C”, y posee una cabeza que forma el piso del cuerno anterior del ventrículo lateral; el cuerpo ocupa una posición supratálamica y la cola que es larga y disminuye a partir del agujero interventricular. El putamen se localiza lateral al globo pálido y medial a la cápsula externa (Arbib, Erdi & Zenthágotai, 1998; Wilson, 1998).

6.2 Organización del estriado. El estriado en los mamíferos, está organizado en un sistema dorsal y un sistema ventral (Bargas et al., 1998; Heimer et al., 1995; Marín, Smeets & González, 1998). El estriado dorsal está formado por el núcleo caudado, el putamen y tiene una apariencia estriada provocada por las fibras corticales descendentes que los atraviesan, está limitado medialmente por el ventrículo lateral, la estria terminal y el globo pálido. El estriado ventral se forma por las partes ventromediales del caudado y del putamen, el núcleo accumbens y del tubérculo olfatorio; se puede considerar una continuación del estriado dorsal, debido a que no existen límites muy claros entre las dos regiones (Graybiel et al., 1979; Heimer et al., 1995).

Con el fin de determinar la localización estereotóxica y poder evaluar las características farmacológicas y conductuales del neostriado; algunos investigadores han hecho una división de manera arbitraria en dorsal y ventral (Neill & Grossman, 1970) o en siete zonas en las que se reconocen las regiones anteriores, posteriores, dorsales, ventrales, mediales y laterales (Prado-Alcalá, Maldonado & Vázquez Ning, 1979; Salado-Castillo et al., 1996); algunas regiones como la dorsolateral coinciden con las zonas de organización somatosensorial identificadas por Brown y Sharp (1995).

6.3 Células del estriado. El tipo más abundante de célula en el estriado es la neurona espinosa mediana tipo I (10-20 μm), descrita desde 1911 por Ramón y Cajal como una neurona cuyas dendritas primarias, secundarias y terciarias se encuentran densamente cubiertas de espinas que forman un árbol dendrítico esférico u ovoide con un diámetro de 250-500 μm (Bolam et al., 1981; Bolam et al., 2000; Bolam & Smith 1990; Kemp & Powell, 1971). Esta célula constituye el 95% de la población celular del estriado; es el blanco principal de las eferentes corticales y es la célula de proyección por excelencia del estriado (Wilson, 1998). El estriado ha sido considerado como una estructura de dominio inhibitorio por la presencia de neuronas espinosas medianas que tienen como neurotransmisor principal al GABA. Las neuronas espinosas medianas se dividen en dos poblaciones de acuerdo a la presencia de neuropéptidos que contienen y al tipo de receptor dopaminérgico que expresen. Una población de células contiene dinorfina y sustancia P y expresa los receptores D1 y la otra población

contiene encefalina y expresa los receptores D2. La principal entrada a las neuronas espinosas medianas proviene de las fibras corticoestriatales que utilizan el glutamato como neurotransmisor y también se han descrito entradas de terminales dopaminérgicas y GABAérgicas que provienen de la sustancia negra (Bolam & Izzo, 1987; Parent, 1990; Lovinger & Tyler 1998; Bennett & Wilson, 2000).

Se han identificado diversos tipos de interneuronas en el estriado.

1. Las interneuronas gigantes de tipo colinérgico representan menos del 1 al 2% de todas las células en el neostriado, cuyo soma mide entre 20-50 μm ; se han encontrado tres tipos de interneuronas gigantes en el estriado. La Tipo 1 es una neurona que posee un cuerpo alargado en forma triangular o poligonal con prolongaciones dendríticas largas y especialmente arborizadas. La Tipo 2 es una neurona de forma oval con una gran cantidad de dendritas que se originan de prácticamente toda la célula dándole una apariencia estrellada. Las células de Tipo 3 se localizan casi exclusivamente en la región ventral del estriado, son neuronas gigantes con procesos dendríticos hasta de 750-1000 μm de longitud (Bolam, Hanley, Booth & Bevan, 2000; Bolam & Smith, 1990; Shepherd & Koch 1998). No obstante que estas neuronas son pocas en número, sus arborizaciones axonales son muy largas y densas y proveen de una innervación colinérgica muy rica al neostriado; con técnicas de inmunoreactividad se ha encontrado una alta densidad de neuronas colino-acetil transferasa positivas en el neostriado dorsolateral (Bennet & Wilson, 2000); la ACh que contienen sus axones no participa en las proyecciones eferentes al globo pálido ni a la sustancia negra. Se ha encontrado que las interneuronas gigantes colinérgicas que forman sinapsis con las neuronas espinosas medianas GABAérgicas mediadas por receptores GABAA y GABAB y reciben entrada cortical glutamatérgica y dopaminérgica de la sustancia negra (Bolam & Izzo, 1987; Shepherd & Koch, 1998; Wilson, 1998; Bennet & Wilson, 2000, Waldvogel et al., 1998, 2004).

2. Interneuronas medianas espinosas. Usualmente se dividen en dos categorías cuya diferencia más evidente es la existencia de dendritas lisas y con varicosidades prominentes. Estas células son de tamaño mediano, a diferencia de las neuronas de proyección, no poseen las características de espinas dendríticas y en cambio presentan una mayor varicosidad, además de presentar un soma más grande. Se ha reportado que las interneuronas espinosas contienen neuropéptido Y, somatostatina, glutamato y dopamina provenientes de la corteza y de la sustancia negra (Bolam & Izzo, 1997; Shepherd & Koch, 1998).

3. Las células en canasta que contienen GABA y parvalbúmina; representan entre el 3 y 5% del contenido celular del neocóstriado, se localizan alrededor de los somas de las neuronas espinosas medianas en las zonas dorsales y ventrales del cóstriado (Riedel, Hartig, Frischy, Bruckner, Seifert & Brauer, 1998).

4. Interneuronas que contienen somatostatina y óxido nítrico sintetasa. Estas células representan entre el 1 y 2% de la población total de neuronas (Shepherd & Koch, 1998).

5. Interneuronas que contienen calretinina. Es un tercer grupo de interneuronas GABAérgicas que contienen proteína calretinina ligada a calcio (Shepherd & Koch 1998).

6.4 Compartimentalización del neocóstriado. Mediante el uso de anticuerpos, marcadores citoquímicos y estudios autorradiográficos se ha encontrado que el neocóstriado en los mamíferos es una estructura heterogénea, que exhibe al menos tres niveles de organización neuroquímica y anatómica.

En el primer nivel el neocóstriado presenta varios compartimentos de parches o estriomas separados por una matriz. Los parches o estriomas, fueron identificados primero en humanos, monos y gatos, corresponden a pequeñas áreas donde existen receptores μ opiáceos, son ricos en encefalinas y sustancia P y tienen baja actividad de colinesterasa (Heimer et al., 1995; Lovinger & Tyler, 1996). Otro compartimiento es la matriz, donde los axones de las interneuronas colinérgicas son más densos y en muchas especies tiene una actividad alta en acetilcolinesterasa. Los estudios realizados por Gerfen en 1984 demostraron que los dos compartimentos tienen conexiones distintas; en los parches se han encontrado proyecciones de un área medial frontal de la amígdala y el hipocampo). La matriz recibe aferencias de áreas sensoriales y motoras de la corteza y proyecta a la parte reticulada de la sustancia negra y de allí proyecta al tálamo y colículo superior a través de las vías no dopaminérgicas nigrotalámica y nigrotectal y a la región palidal. También se ha demostrado que en los dos compartimentos existe modulación dopaminérgica para la liberación intraestriatal de ACh (Alexander & Crutcher, 1990). Las células de los estriomas y la matriz son bioquímicamente diferentes, pero el significado funcional de esta diferencia no se conoce aún.

El segundo nivel lo constituye la organización de entradas al neocóstriado que en el caso de la proyección corticoestriatal exhibe patrones de inervación los cuales están ambos organizados topográficamente y están dirigidos a blancos de un compartimento específico (Bennet & Wilson, 2000; Brown, 1992; Gerfen, 1984, 1989; Graybiel & Ragsdale, 1979).

6.5 Conexiones aferentes al estriado. Las principales aferencias al estriado provienen de la corteza cerebral, de partes del núcleo intralaminar del tálamo y del mesencéfalo (Wilson, 1998).

Fibras corticoestriadas. La mayor cantidad de aferencias al estriado provienen de la corteza cerebral (Figura 2) de las neuronas de las Capas 5, 3 y 6 (Gerfen, 1989; Wilson, 1998). Las proyecciones aferentes corticoestriadas se han podido caracterizar mediante el uso del método de degeneración de fibras (Bolam et al., 2000; Bolam & Smith, 1990) y se ha demostrado que las proyecciones de las tres capas se originan como colaterales de axones que proyectan a otras áreas de la corteza ipsilateral o contralateral o al estriado contralateral (Heimer et al., 1995). Las fibras terminan primariamente en las espinas dendríticas de las neuronas medianas espinosas de proyección, tanto en el estriado dorsal como en el ventral (Kincade, Zheng & Wilson, 1998). Las fibras corticoestriadas se organizan de manera topográfica en tres zonas del estriado distintas: 1) sensoriomotora, 2) asociativa y 3) límbica. La primera recibe sus aferencias de las áreas corticales sensitivas y motoras. La segunda recibe fibras de las cortezas de asociación y la última recibe aferencias de las áreas corticales límbicas y paralímbicas (Finch, Gigg, Tan & Kosoyan, 1995). La organización topográfica del estriado dada por las proyecciones de la corteza motora varía considerablemente; ya que las cortezas motora primaria (Área 4), premotora y suplementaria inciden en el putamen junto con las áreas sensitivas primarias 3, 1 y 2 que participan en el circuito motor (Brown & Sharp, 1995). El núcleo caudado recibe más fibras de los circuitos oculomotor, prefrontal, orbitofrontal que están relacionadas con los movimientos oculares y del cuello, y también recibe proyecciones de las áreas de asociación de los lóbulos frontal y parietal.

Las áreas corticales del lóbulo temporal y la corteza premotora, proyectan extensamente a ambas subdivisiones del estriado (Arbib et al., 1998) mientras que las fibras del circuito límbico proyectan a estructuras del estriado ventral (Finch et al., 1995).

Otras proyecciones por regiones se han descrito casi exclusivamente desde la corteza prefrontal al núcleo caudado en primates, gatos y ratas (Brown & Sharp, 1995; Divac, Enger & Szwarcbart, 1967; Gerfen, 1984; McGeorge & Faull, 1989). Se ha descrito que las áreas corticales conectadas por fibras de asociación ipsilaterales son parecidas a aquéllas de la corteza de la cual reciben proyecciones. Las proyecciones corticoestriadas de las áreas motora y sensorial son bilaterales con un predominio ipsilateral (Brown, 1992; Brown & Sharp, 1995;

McGeorge & Faull, 1987). La entrada cortical a las neuronas espinosas estriatales es modulada por las vías extrínsecas dopaminérgicas, colinérgicas y GABAérgicas así como de interneuronas locales, que realizan el contacto sináptico en el cuello de las dendritas de las espinas de las neuronas de proyección (Bolam et al., 2000; Parent, 1990).

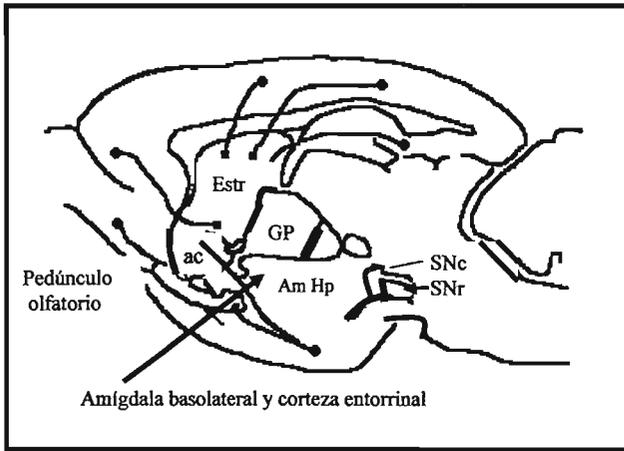


Figura 2. Las vías corticoestriatales, presentan una proyección topográfica, de todas las partes de la corteza a las zonas adyacentes del neostriado (Estr).

Se muestran las proyecciones a la amígdala (Am), al neostriado, que se originan en el complejo amigdalóide basolateral y de la región amigdalohipocámpica y proyectan a regiones anteromediales del estriado y al núcleo accumbens (ac).

Fibras talamoestriadas. En la masa central del tálamo, se localizan los núcleos intralaminares del complejo centromediano-parafascicular; estos núcleos reciben aferentes de la corteza, de la formación reticular del tallo y del puente. Las principales aferencias del tálamo al estriado se originan en los núcleos intralaminares talámicos, siguiendo en importancia el complejo nuclear lateral (Bargas et al., 1998; Graybiel & Ragsdale, 1979). El núcleo centromediano, así como el putamen recibe aferencias de la corteza motora y se piensa que es parte de un circuito reiterativo transtalámico de proyección motora directa desde la corteza al putamen. Las aferencias del complejo centromediano parafascicular llegan al estriado tanto en monos como en gatos, al igual que las provenientes de la corteza (Heimer et al., 1995).

Fibras mesencéfalo-estriadas. Son los circuitos de los ganglios basales que establecen conexiones con el colículo superior mesencefálico. Los tres sistemas aferentes del mesencéfalo al estriado están asociados con las aminas biógenas. Tienen un efecto excitatorio sobre las neuronas estriatales que proyectan al segmento interno del globo pálido y la porción reticular de la sustancia negra y un efecto inhibitorio sobre las neuronas estriatales que se proyectan al segmento externo del globo pálido.

Vía rafe-estriada. Se origina en los núcleos serotoninérgicos del rafe dorsal, que se encuentran situados en la formación reticular del puente y del tallo cerebral. La vía asciende al estriado y también envía proyecciones al globo pálido y a la parte reticulada de la sustancia negra. Esta interacción entre el rafe dorsal y la sustancia negra, sugiere una interacción compleja entre los mecanismos dopaminérgicos y los serotoninérgicos (Bargas et al., 1998).

Vía nigroestriada. Un circuito se origina de la región ventromedial de la zona compacta de la sustancia negra y proyecta a los estriosomas, otro circuito nace de la región dorsal de la zona compacta de la sustancia negra y proyecta principalmente a la matriz del neostriado.

La vía nigroestriatal es casi completamente dopaminérgica y se ha encontrado que estimula la vía directa e inhibe la vía indirecta. Se ha confirmado que también envía proyecciones a la amígdala y al septum (Shepherd & Koch, 1998; Ungerstedt, 1971).

Vía locus coeruleus-estriado. Es una vía ascendente que se origina en el locus coeruleus y termina en el neostriado, es considerada una vía noradrenérgica (Ungerstedt, 1971).

6.6. Vías Eferentes del Estriado: La información cortical procesada en el cuerpo estriado, sale por dos vías eferentes, conocidas como la vía directa y la vía indirecta. Las dos vías directa e indirecta se originan de las neuronas espinosas estriatales (Bargas et al., 1998; Gerfen et al., 1990).

La vía directa se origina de los axones de las neuronas espinosas del estriado y se dirige a la parte reticulada de la sustancia negra (SNpr) y al segmento interno del globo pálido (GPi) de allí al núcleo entopeduncular y contiene receptores a dopamina D1 (Bolam et al., 2000; Roberts, 1980).

La vía indirecta. Las fibras que forman la vía indirecta también se originan en el complejo caudoputamen y proyectan al segmento externo del globo pálido (GPe) y de allí a los núcleos subtalámicos. Liberan encefalinas junto con GABA y expresan el subtipo de receptores dopaminérgicos D2. Una pequeña población expresa ambos tipos de receptores D1 y D2 (Bolam et al., 2000; Smith et al., 1998). En el globo pálido y en la sustancia negra, los axones de las neuronas espinosas neostriatales forman un patrón arborizado axodentrítico, caracterizado por axones eferentes que corren paralelos a las dendritas de las neuronas palidales y nigrales, y hacen múltiples contactos con las dendritas de las células postsinápticas (Shepherd & Koch, 1998). Las neuronas espinosas medianas que generan ambas vías son inhibitorias GABAérgicas al igual que la mayor parte de las interneuronas del neostriado, por lo que se supone que el neostriado, a

través de estas dos vías, actúa para inhibir las células blanco del globo pálido y de la sustancia negra. Los núcleos de salida GPe, GPi y SNr, también poseen neuronas de proyección que son inhibitorias GABAérgicas. Las neuronas GABAérgicas del GPe y GPi y SNr disparan potenciales de acción de manera continua, con frecuencias que oscilan de 20 a 100 Hz, lo cual determina que las neuronas inervadas por las neuronas de salida de los ganglios basales estén siendo más o menos inhibidas de manera tónica. Cuando las neuronas del estriado son excitadas por las neuronas corticales, producen una disminución en la frecuencia de disparo de las neuronas de los núcleos de salida, lo que a su vez desinhibe a las neuronas talámicas. Cuando se activa el neostriado, se producen dos procesos sinápticos GABAérgicos que desinhiben las vías tálamo-corticales (Chevalier & Deniau 1990). Por el tipo de neurotransmisores y la actividad de las neuronas en este sistema, la activación de las vía directa e indirecta, produce efectos funcionalmente opuestos en las neuronas blanco de los ganglios basales (Alexander & Crutcher, 1990). Las neuronas de la vía indirecta, pueden inhibir circuitos motores talamocorticales, mientras que las neuronas de la vía directa que contienen dinorfina y SP tienen efectos opuestos en el circuito talamocortical. Por lo que algunos autores han sugerido que los patrones de activación diferencial reflejan la especialización funcional de las entradas corticales a las vías directa e indirecta (Berreta, Parthasarathy & Graybiel, 1997). Al recibir una señal de la corteza cerebral, el papel de las neuronas de la región receptiva del estriado es disminuir la frecuencia de disparo de las neuronas de salida, esto a su vez, desinhibe a las neuronas blanco (Bargas et al., 1998).

6.7 Conexiones intrínsecas en el estriado. Las sinapsis formadas por los axones de las células espinosas medianas y aquéllas de interneuronas medianas contribuyen en una tercera parte al tipo sináptico en el neostriado.

Como puede observarse en el neostriado inciden una gran cantidad de los neurotransmisores y neuromoduladores implicados en la memoria y el aprendizaje entre los que se encuentran, el GABA, la ACh, la serotonina el glutamato (Bolam & Izzo, 1987), las encefalinas, la sustancia P, la dinorfina, la neurotensina, somatostatina (Graybiel, 1990).

Las interacciones entre los neurotransmisores y neuromoduladores estriatales está correlacionada con su origen, su química y su patrón de sinapsis aferentes y eferentes. Una de las interacciones que resultan importantes y que ha sido poco estudiada a nivel conductual es la interacción entre GABA y ACh.

7. ANTECEDENTES

Los estudios realizados en pacientes que sufren amnesia a consecuencia de lesiones cerebrales y los experimentos en modelos de amnesia en animales han permitido avanzar en el conocimiento de las estructuras cerebrales implicadas en los procesos de memoria. En el transcurso de los últimos veinte años, se han investigado diferentes tipos de aprendizajes que se conservan en los estados de amnesia anterógrada y de amnesia retrógrada. Se ha encontrado que hay aprendizajes que se conservan incluso en los estados de amnesia anterógrada; esta memoria de las habilidades llamada memoria “implícita” o procedural, se conserva en pacientes profundamente amnésicos, y al parecer no requiere, de ningún recuerdo consciente del momento en que se formó (De Long, 1990; Sarter, Bruno & Dudchenko, 1990).

Aunque existen pocas referencias de los circuitos nerviosos que intervienen en la memoria implícita o procedural se ha sugerido que ciertas formas de memoria implícita dependerían de un grupo de estructuras de los ganglios basales que están relacionados sobre todo con la función motora. Los estudios de lesiones en los ganglios basales en humanos han mostrado déficits cognoscitivos que van desde una deficiencia mínima hasta una amnesia global y aunque algunos autores afirman que éstos déficits pueden ser el resultado de lesiones básicamente corticales que en algunos casos se asocian a daño en las estructuras subcorticales, existe abundante evidencia anatómica que señala la participación de los ganglios basales y en particular del estriado en estas funciones (Di Figlia, 1990; Kailash, Bhatia & Marsden, 1994; Zigmond, Abercrombie, Berger, Grace & Stricker, 1990).

Se ha relacionado al sistema corticoestriatal con el aprendizaje de hábitos y destrezas ya que los pacientes con enfermedad de Parkinson, que tienen disfunción en estas vías presentan dificultad para la adquisición de nuevas destrezas, sin alterar su memoria declarativa. Mishkin (citado en Squire & Knowlton, 1993) sugirió que en monos rhesus infantiles la adquisición de tareas de discriminación visual concurrentes, están guiadas por el estriado; ya que aunque no existe maduración cortical, estos sujetos realizan aprendizajes de tipo procedural y propuso un modelo según el cual el reconocimiento sería consecuencia de la activación de un largo y complejo bucle neuronal, que une las áreas neocorticales con el sistema de los ganglios basales. Existen evidencias anatómicas, conductuales y cognitivas de que hay una interacción continua entre el estriado y la neocorteza para la formación de la memoria de tipo procedural, en la que se involucran los aprendizajes considerados de tipo asociativo y no asociativo; en la que intervienen

las fases que cierran el circuito cortico-subcortical, y retorna la información modificada y modificable para su almacenamiento cortical, fluyendo a través de los cuerpos mamilares, los núcleos talámicos y el estriado (Squire, 1987).

Desde los años 50s los estudios realizados por Rosvold y sus colegas (citados en Dunnet, 1999) se ha investigado la participación del estriado en la formación del aprendizaje y la memoria y se ha encontrado que las lesiones del núcleo caudado que reciben las proyecciones de la corteza prefrontal producían déficits en tareas clásicas de alternación espacial; de estas observaciones se formuló el concepto de que la corteza frontal y el cuerpo estriado eran componentes integrales de un sistema prefrontal que conectaba estructuras corticales y subcorticales que incluían el cuerpo estriado, el globo pálido y el tálamo, y que estas estructuras mediaban funciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria (Divac et al., 1967, 1975). En 1967 Ivan Divac y sus colaboradores demostraron que la lesión del núcleo caudado anterior, que recibe proyecciones de las áreas corticales dorsolateral prefrontal, orbital prefrontal y de la convexidad inferotemporal, produce un patrón distinto de deterioro en las pruebas de discriminación visual en los monos; y que ocurren los mismos efectos cuando se lesionan estas regiones corticales. Los estudios subsecuentes de Divac y su grupo fueron realizados en monos y otras especies empleando un amplio rango de tareas y demostraron que la cognición no se restringe a la neocorteza, ya que las lesiones en el núcleo caudado interrumpen en los animales la habilidad para aprender un rango de tareas cognitivas de diversos aspectos (Divac et al., 1967, 1975; Divac, Markowitsch & Prietzel, 1978).

Mediante el empleo de técnicas de lesión, diversos investigadores demostraron que se producía deterioro en la adquisición de varios tipos de evitación condicionada en ratas (Kirkby & Kimble 1968; Neill & Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 1975), el empleo de estimulación eléctrica, la lesión electrolítica y neurotóxica del estriado dorsal deterioraron la adquisición del aprendizaje en el laberinto radial en ratas (McDonald & White, 1994; Packard, Hirsh & White, 1989), la aplicación de cloruro de potasio o la manipulación farmacológica con bloqueadores colinérgicos, provocaron deterioro de las conductas de evitación pasiva, presión de palanca en roedores y gatos y encontraron que el estriado responde de manera heterogénea en tareas con reforzamiento positivo o negativo. En la región anterodorsal del estriado se producía efecto en el aprendizaje, pero no en la región ventral ni en otras regiones, en la región posterior con lesiones muy amplias sí se encontró deterioro de la retención de evitación inhibitoria y evitación activa

(Prado-Alcalá & Cobos, 1977; Prado-Alcalá, Maldonado & Vázquez-Ning, 1979).

En otros estudios se ha encontrado que las lesiones pre y post-entrenamiento del estriado ventral no producen deterioro en roedores pero sí en aves; y se ha reportado que las lesiones bilaterales del estriado producen déficits en la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria (Patterson, Gilbert & Rose, 1990).

Neuroquímicamente se ha demostrado que el estriado contiene un alto contenido de ACh, así como una afinidad muy alta de sus receptores para la captación de colina, con actividades altas de acetiltransferasa y acetilcolinesterasa comparada con otras regiones del cerebro (Parent, Csonka & Etienne, 1984; Pfister et al., 1994). El sistema colinérgico estriatal es la fuente intrínseca de ACh en el estriado y parece que juega un papel importante en la integración funcional del estriado que está relacionado con su patrón de conexiones con otros sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores (Woolf, 1998).

Anatómicamente las proyecciones corticoestriatales y tálamoestriatales se han asociado con la matriz estriatal y son predominantemente glutamatérgicas, mientras que las proyecciones de amígdala e hipocampo inervan los parches estriatales. Con respecto al papel del estriado en el aprendizaje y la memoria se ha sugerido la hipótesis de que la matriz media las funciones mnemónicas del estriado dorsal. Se habla de una región dorsal del neostriado donde la dopamina facilita la función de las fibras colinérgicas (White, 1997) y de una región ventral que se localiza en la parte ventromedial del estriado donde la dopamina suprime la función de las fibras colinérgicas (Calabresi et al., 2000; Scheel-Kruger, 1985).

Se ha observado que existen regiones en el estriado que son heterogéneas en cuanto a los efectos conductuales de las drogas colinérgicas (Guyenet, Euvrad, Javoy, Herbert & Glowinski, 1977; Prado-Alcalá, 1985). El primer reporte de un efecto diferencial en el estriado fue demostrado con microinyecciones de escopolamina en las regiones dorsal y ventral del estriado, donde la escopolamina produjo amnesia retrógrada en la adquisición de evitación activa sólo en la región dorsal (Neill & Grossman, 1970). En otro estudio la administración de atropina en la región anterior del estriado generó déficit en la tarea de evitación inhibitoria y evitación activa (Prado-Alcalá, Cruz-Morales & López-Miro, 1980). La administración de escopolamina en la región anterior del estriado de rata deterioró la tarea de alternación espacial (Prado-Alcalá et al., 1978). Mientras que la administración de escopolamina en las regiones anterior y posterior del estriado retardó la adquisición de la tarea de presión de palanca (Prado-Alcalá, 1985).

Se ha encontrado que la ACh estriatal está involucrada en la adquisición, almacenamiento y recuperación de conductas condicionadas (Bermúdez-Rattoni et al., 1986; Haroutunian, et al., 1985; McGurk, Levin & Butcher, 1991; Prado-Alcalá, 1985). Existen resultados experimentales en animales en los que se ha asociado a las neuronas colinérgicas del estriado con la memoria de trabajo en la fase de adquisición y con la consolidación de la memoria a largo plazo, en un amplio rango de tareas conductuales motivadas apetitiva o negativamente, como evitación inhibitoria, supresión condicionada, alternación espacial, laberinto de Morrison entre otras (Dunne & Hartley, 1986; Iversen, 1997).

Esta idea está basada en los efectos de fármacos colinomiméticos, anticolinérgicos y anticolinesterásicos en la memoria de tareas previamente aprendidas (Caine et al., 1981; Flicker et al., 1990; Blokland, 1996).

Finalmente la ACh estriatal no se encuentra funcionalmente aislada de otros neurotransmisores en el estriado, pues en el estriado inciden una gran cantidad de neurotransmisores (Bolam, Izzo, 1987).

Se han examinado algunas interacciones de los neurotransmisores estriatales, tanto a nivel bioquímico (Scatton & Bartholini, 1981) como a nivel conductual (Decker & McGaugh, 1991). Con respecto a la interacción de los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos en el aprendizaje y la memoria, se ha encontrado que los efectos de agentes colinérgicos muscarínicos como la atropina y la oxotremorina en la tarea de evitación inhibitoria y en la tarea de discriminación en laberinto en Y son mediados por mecanismos de los receptores dopaminérgicos D2, ya que en la tarea de laberinto en Y la atropina (10.0mg/kg) bloqueó los efectos de mejoría producidos por el quinpirole (agonista de los receptores D2) y la oxotremorina (35.0 o 70.0 µg) atenuó el deterioro de la memoria producido por sulpiride (antagonista D2); pero no se encontraron efectos de la atropina o la oxotremorina cuando se utilizaron agentes dopaminérgicos D1 (Gasbarri, Introini-Collison, Packard, Pacitti & McGaugh, 1993). También se ha reportado que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos con drogas neurolépticas es seguido de un incremento en la liberación de ACh estriatal, mientras que la estimulación de los receptores dopaminérgicos decrementa la liberación de ACh (Carlsson, 1990).

Hay reportes también de una relación estrecha entre el GABA y la dopamina en el estriado. Se ha reportado que la dopamina ejerce una influencia inhibitoria en la liberación de GABA estriatal (Scheel-Krueger, 1986). Se ha propuesto que el GABA juega un papel

inhibitorio en el aprendizaje y la memoria ya que la administración de agonistas del GABA producen déficits en la recuperación de la información (Castellano & McGaugh, 1991; Dudchenko & Sarter, 1991; McGaugh & Cahill, 1997), mientras que los antagonistas la mejoran (Brioni & McGaugh, 1988; McGaugh & Cahill, 1997); aunque se han reportado efectos opuestos (Nabeshima et al., 1988).

Como se mencionó previamente, el GABA es uno de los neurotransmisores más abundante en el estriado y al parecer tiene una distribución regional heterogénea como ocurre con la ACh. Se ha descrito que la región con mayores niveles de GABA en el estriado está localizada medial y menos rostralmente en el borde entre el neostriado y el globo pálido, donde el GABA es funcionalmente más efectivo (Albanese & Minciacchi, 1983; Ottersen & Storm-Mathisen, 1984; Riedel et al., 1998), mientras que se ha reportado baja actividad de AChE en esta región (Fibiger & Lehmann, 1981; Loopuijt, Sebens & Korf, 1987). La cuantificación neuroquímica de la actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, muestra un patrón de distribución diferente al de la enzima colina-acetil transferasa. La actividad de la primera, tiende a ser mayor en las regiones rostrales, caudales y dorsomediales (Ottersen & Storm-Mathisen, 1984) y la AChE es considerablemente mayor en la porción rostral, sobre todo en su porción dorsolateral (Groves, García-Muñoz, Linder, Manley, Martone & Young, 1995). Las investigaciones realizadas por Faull, Waldvogel, Nicholson & Synek (1993) y Waldvogel et al. (1998) con técnicas inmunohistoquímicas mostraron una distribución heterogénea de receptores GABAA en el estriado de primates y humanos con concentraciones elevadas de receptores a benzodiazepinas en los parches y bajas densidades en la matriz.

El estriado contiene inervación masiva colinérgica y GABAérgica de tipo intrínseco, y debido a que coinciden en algunas regiones, existe la posibilidad de que el GABA interactúe con la ACh en la modulación de la memoria. Aunque se conoce poco de la regulación de ACh por las neuronas GABAérgicas los estudios previos han sugerido que el GABA puede afectar la actividad de las neuronas colinérgicas indirectamente por cambios en la actividad de la vía dopaminérgica nigroestriatal o por medio de la vía glutamatérgica. Los resultados obtenidos por Scatton y Bartholini en el estriado, han indicado la existencia de una influencia inhibitoria de manera directa o intrínseca al estriado, la cual es mediada por GABA en las células colinérgicas (Scatton & Bartolini, 1981; Scatton, 1987).

Se ha propuesto que el efecto de agonistas de los receptores GABA en la concentración

de ACh estriatal no resulta de una acción directa en el metabolismo de ACh, ya que ninguna droga GABA mimética afectó *in vitro* o *in vivo* a las enzimas colina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa en homogenados estriatales. El GABA, muscimol y SL 75102 no afectan la alta afinidad de captura de colina en los sinaptosomas estriatales. La interacción de GABA miméticos con receptores de ACh tampoco altera el enlace de 3H-quinuclidinilbenzilato a las preparaciones de membrana de cerebro de rata. Sin embargo la infusión intraestriatal de muscimol (10 a 1000 ng) produjo niveles elevados de ACh dependiente de la dosis cuando se midió 30 min después. En contraste la infusión intraestriatal de picrotoxina redujo los niveles estriatales de ACh. Estos resultados sugieren que el GABA está involucrado en la regulación de las neuronas colinérgicas estriatales (Scatton & Bartholini, 1981).

Otros estudios han demostrado que las células colinérgicas estriatales tienen receptores GABA_A que pueden explicar esta interacción GABA-acetilcolina intrínseca al estriado (Anderson et al., 1993; Rodríguez, Labandeira-García, Muñoz & Caruncho, 2000; Ikarashi, et al., 1999), por lo que las neuronas colinérgicas estriatales parecen estar bajo control inhibitorio GABAérgico, consecuentemente, la función de tales neuronas puede ser indirectamente estimulada por el bloqueo de los receptores GABA_A que pueden estar localizados pre o postsinápticamente (Enna & Bowery, 1997).

En diversos estudios conductuales, se ha observado la interacción entre el sistema de receptores GABA_A y la ACh. Por ejemplo el tratamiento sistémico con el agonista GABA_A muscimol atenuó la mejoría inducida por oxotremorina en evitación inhibitoria (McGaugh & Cahill, 1997). La administración de muscimol en la sustancia innominada incrementó el número de errores y las latencias de respuesta de una tarea de discriminación visual condicionada; estos efectos pudieron revertirse con fisostigmina (Dudchenko & Sarter, 1991).

También se ha reportado interacción de ACh con los receptores GABA_B; cuando se investigó la interacción entre oxotremorina y baclofen, dosis bajas de oxotremorina revirtieron el efecto amnésico del baclofen (Castellano & McGaugh, 1991; McGaugh & Cahill, 1997). En evitación inhibitoria se observó que el baclofen administrado sistémicamente acentuó el efecto amnésico de escopolamina (García-Saldívar, 2002). El antagonista GABA_B CGP36742 revirtió el déficit inducido por escopolamina y baclofen en la tarea de laberinto de Morris en ratas (Nagakawa & Takashima, 1997). En un estudio de microdiálisis en ratas, en el núcleo accumbens, el baclofen provocó una disminución de los niveles extracelulares de ACh y el

saclofen no produjo efecto (Rada, Mark & Hoebel, 1993). Pero el mecanismo de esta interacción, aún no se ha dilucidado aunque existen reportes de una interacción entre los receptores presinápticos GABA_B y las neuronas colinérgicas a través de vías glutamatérgicas y dopaminérgicas extraestriatales que pueden modular la liberación de ACh en el estriado (Scatton, 1987; DeBoer & Westerink, 1994) y que se puede observar conductualmente como una mejoría o deterioro del aprendizaje y la memoria.

8. JUSTIFICACION

La participación del sistema colinérgico ha sido considerada como un componente importante en los procesos de la consolidación de la memoria, ya que la administración de colinomiméticos mejoran la ejecución de diversas tareas; mientras que los anticolinérgicos producen amnesia en tareas que son motivadas apetitiva o aversivamente. Sin embargo existen reportes de estudios en los que la administración de anticolinérgicos en condiciones de sobre-entrenamiento o sobre-reforzamiento no producen déficits. Los resultados de estos estudios sugieren la participación de otros sistemas de neurotransmisores en la consolidación de la memoria además del colinérgico. Esto ha generado interés sobre la participación del GABA en la regulación de la memoria. Existen pocos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sobre la interacción entre el GABA y ACh. La mayoría de estudios sobre la interacción de estos neurotransmisores se han enfocado en las drogas que actúan sobre los receptores GABAA.

La introducción de drogas que actúan en los receptores GABAB desde los 80's ha generado poca información en relación con los procesos mnémicos, además que no son muy consistentes. Con respecto a los estudios que han evaluado la interacción de estos sistemas de neurotransmisión, se ha encontrado que el agonista GABAB baclofen decremента la mejoría inducida por oxotremorina y que potencia el efecto amnésico de la escopolamina, mientras que los antagonistas como el saclofen no tiene efecto y el antagonista CGP36742 revierte la amnesia inducida por escopolamina. Los antagonistas GABAB el 2-hidroxisaclofen y el faclofen han mostrado ser más potentes *in vitro* que el saclofen o que los antagonistas de la serie CGP, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica (Bowerly, 1993), por lo que es importante evaluar su efecto sobre la consolidación de la memoria, mediante la administración intracerebral. De acuerdo a estas consideraciones, en el presente trabajo se estudió el efecto de la administración de agonistas y antagonistas GABAB sobre la amnesia inducida por la administración de escopolamina en una tarea de evitación inhibitoria, en la región antero-dorsal del estriado que es donde se ha reportado la incidencia de mayor actividad colinérgica estriatal (Gerfen, 1984, 1985; Guyenet, et al., 1977; Groves et al., 1995). Las aportaciones que se hagan serán de utilidad no sólo para la ciencia básica sino también para usos clínicos; ya que actualmente la farmacoterapia de enfermedades como el Alzheimer, se han enfocado en los procesos y mecanismos de sinapsis colinérgicas y su interacción con el sistema GABAérgico (Krogsgard-Larsen, Frolund, & Ebert, 1997).

9. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de la administración intraestriatal de los agonistas y antagonistas GABA_B en la amnesia inducida por escopolamina, en una prueba de evitación inhibitoria.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Corroborar el efecto amnésico de la escopolamina en el estriado dorsal en una tarea de evitación inhibitoria (1mA).
2. Estudiar el efecto individual de los agonistas y antagonistas GABA_B mediante la infusión en el estriado dorsal de ratas, sobre la consolidación de la memoria en una prueba de evitación inhibitoria de un solo ensayo.
3. Evaluar el efecto de la administración de agonistas y antagonistas GABA_B sobre la amnesia inducida por escopolamina.
- 4.- Analizar el efecto agonista-antagonista de fármacos GABA_B en evitación inhibitoria en el estriado.

10. METODOLOGIA GENERAL

10.1 Sujetos: Se utilizaron ratas Wistar macho, con peso entre 250 y 300 g, los sujetos (Ss) se trasladaron del bioterio general de la FES Iztacala al bioterio del laboratorio, donde se realizaron los experimentos. Los Ss se alojaron individualmente en cajas de acero inoxidable, tuvieron libre acceso a alimento y consumo de agua; con períodos de luz y oscuridad alternados de doce horas cada uno (8:00 a 20:00 h) durante 2 días antes de iniciar el experimento y durante el mismo. Los Ss fueron asignados aleatoriamente a grupos de 10 Ss cada uno.

10.2 Drogas: Se utilizaron las siguientes drogas: Baclofen (BAC) (ácido β -(aminometil-4-clorobenzenopropanoico-4-amino-3-4 clorofenil butanoico), hidrobromuro de escopolamina (ESC) de los laboratorios Sigma, el 2-hidroxisaclofen (ácido 3-amino-2-4-clorofenil-2-hidroxiopropanosulfónico) (2OHS) y el faclofen (ácido 3-amino-2-4-cloro-fenilpropanofosfónico) (FAC) de laboratorios RBI. La dosis de FAC (1 μ g) utilizada en el presente estudio fue elegida con base a los experimentos de DeSousa et al. (1994); la ESC (30 μ g) de acuerdo a la reportada por Prado-Alcalá et al., (1978), el 2OHS a las dosis de 2 y 8 μ g 2-OHS(2) y 2OHS(8) elegida de una curva dosis respuesta desarrollada en este laboratorio y baclofen BAC (1.5 μ g) utilizada por Aran y Hammond (1991). Las drogas fueron disueltas en solución salina al 0.9% (Brailowsky, et al., 1995; Aran & Hammond, 1991).

10.3 Aparatos: Estereotáxico para cirugía en ratas David Kopf Instruments, bomba de perfusión (Sage Instruments modelo 355), un vibratomo (Electron Microscopy Sciences OTS4000), una Cámara Gemini (San Diego Instruments).

La cámara Gemini (Figura 3) está dividida por una puerta deslizable que forma dos compartimentos del mismo tamaño (20x20x20cm). El compartimento A de seguridad se iluminó con un foco de luz blanca y el compartimento B de castigo donde se administraron los choques permaneció oscuro. El piso de los dos compartimentos está formado de barras de acero inoxidable conectadas a un generador de choques y un registro electromecánico para registrar las latencias. La cámara se encontraba en un cuarto oscuro y con sonido amortiguado para disminuir los ruidos ajenos al experimento. Las latencias de adquisición y de retención se registraron automáticamente con el programa provisto por el fabricante.

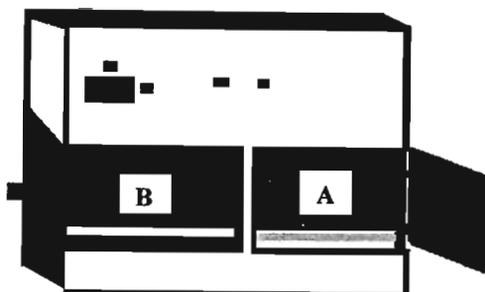


Fig. 3, Cámara de evitación inhibitoria (Gemini), utilizada en el procedimiento de evitación inhibitoria. Compartimento A de seguridad, compartimento B de castigo.

10.4 Entrenamiento. La conducta se cuantificó a través de la medición de latencias en una prueba de evitación inhibitoria de un solo ensayo. Esta tarea ha sido de gran utilidad en la evaluación farmacológica, pues se puede tener control sobre las variables y fiabilidad en el registro de las latencias de adquisición y retención (Bammer, 1982).

En la primera sesión o de adquisición se introdujo al sujeto en el compartimento de seguridad "A" de la cámara de evitación (Figura 3) durante 10 s para que se habituara, transcurrido ese tiempo se encendió una luz y se abrió la compuerta para que tuviera libre acceso al compartimento de castigo "B" y se midió el tiempo (latencia de adquisición) en que el sujeto cruzaba y tocaba con las cuatro patas el piso del compartimento B. En esta fase el criterio para que los sujetos pasaran del compartimento "A" al "B" fue de 100 s; después de ese periodo, se excluyó a los sujetos que tardaron más tiempo en cruzar. En el compartimento "B" se administraba un choque de 1 mA de intensidad durante 5 s, al suspender el choque el sujeto permanecía 30 s en el compartimento de castigo, transcurrido ese tiempo, se le sacaba y se colocaba en una caja de acrílico.

La intensidad de 1 mA utilizada en el presente experimento como estímulo se eligió por que se ha demostrado que dentro del rango de las intensidades 0.7, 0.8, 1.0 y 1.5 hay una tasa de aprendizaje significativa y este se ha considerado el umbral de estímulo aversivo necesario para evaluar la mejoría o deterioro ocasionado por un fármaco (Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García & Prado-Alcalá, 1993).

A los 5 min post-entrenamiento se retiraron las guías que cubrían las cánulas y se les administró el tratamiento farmacológico de acuerdo al grupo, y se les regresó a su jaula.

10.5 Prueba. La segunda sesión o prueba de retención se efectuó 24 h después, siguiendo el mismo procedimiento de entrenamiento excepto por la administración del choque. Se registró el tiempo que tomaron en pasar del compartimento de seguridad al de castigo (latencia de

retención). En la fase de retención el criterio para que el sujeto pasara al compartimento "B" fue de 600 s (Prado-Alcalá, 1985; Cruz Morales, et al., 1992), si el sujeto no pasaba en ese tiempo se daba por terminada la sesión.

10.6 Cirugía. La cirugía se realizó bajo anestesia intraperitoneal, con pentobarbital sódico (40 mg/kg) y atropina como preanestésico (Skinner, 1975). Se fijó al sujeto en el estereotáxico mediante las barras auriculares y el freno. Previa asepsia antisepsia de la región frontoparietal, se realizó una incisión anteroposterior de 8 mm aproximadamente abarcando piel, tejido celular subcutáneo y aponeurosis; se removió el periostio con una pinza roma, hasta que fuera visible la sutura del bregma. Se localizaron los puntos de acuerdo a las siguientes coordenadas: anterior a bregma 0 mm, lateral a la sutura de la línea media 3.6 mm, y altura -4.5 mm de la duramadre (Könnig & Klippel, 1963). Con una pinza dental de mano y una fresa estrellada del número 3 se perforó el cráneo, se introdujeron cánulas bilaterales y se fijaron con acrílico dental formando un casco que las protegiera e impidiera su movilidad. Cuando secó el acrílico se removieron las guías del estereotáxico y se introdujeron unas guías para mantener cerradas las cánulas. Se realizó además una perforación en la región anterior del hueso parietal con el objeto de colocar un tornillo de acero inoxidable que sirvió para anclar las cánulas con cemento acrílico (Webster, 1975). Después de la cirugía se aplicó una dosis profiláctica de penicilina benzatínica 50,000 unidades por vía intramuscular y se regresó al sujeto a su caja para recuperación en cinco días. Se mantuvo en vigilancia y manipulación a los sujetos durante el periodo postoperatorio. Cinco días después de la cirugía todos los sujetos fueron sometidos al entrenamiento de evitación inhibitoria.

Las cánulas se elaboraron con tubos de acero inoxidable de agujas hipodérmicas, el inyector estaba formado por tubo de aguja dental del # 27 y la pared externa por un tubo de aguja 21G. La aguja dental se introdujo en la aguja hipodérmica y se cortaron a una longitud 11 mm.

10.7 Inyección. A los cinco minutos post-entrenamiento, se retiraron las guías que cubrían las cánulas y se administró con una bomba de infusión el fármaco correspondiente (Cuadro 2) diluido en un volumen constante de 1 μ l durante un minuto; transcurrido este tiempo los inyectores se dejaron en el sitio de las cánulas durante un minuto más para una mejor difusión de las sustancias; posteriormente se retiraron cubriendo las cánulas con las guías y el sujeto fue regresado a su jaula.

Cuadro 2. En este cuadro se muestran los grupos y los tratamientos farmacológicos.

Grupo	Droga	Dosis
IN (Intacto)		
SAL	Solución Salina	1 µl
BAC	Baclofen	1.5 µg/µl
ESC	Escopolamina	30 µg/µl
2OHS(1)	2-hidroxisaclofen	1 µg/µl
2OHS(2)	2-hidroxisaclofen	2 µg/µl
2OHS(4)	2-hidroxisaclofen	4 µg/µl
2OHS(8)	2-hidroxisaclofen	8 µg/µl
FAC	Faclofen	1 µg/µl
ESCBAC	Escopolamina + baclofen	30 µg + 1.5 µg/µl
2OHS(2) + ESC	2-hidroxisaclofen + escopolamina	2 µg + 30 µg/µl
2OHS(8) + ESC	2-hidroxisaclofen + escopolamina	8 µg + 30 µg/µl
FAC + ESC	Faclofen + escopolamina	1 µg + 30 µg/µl
FAC + BAC	Faclofen + baclofen	1 µg + 1.5 µg/µl
2OHS(8) + BAC	2-hidroxisaclofen + baclofen	8 µg + 1.5 µg/µl

10.8 Histología. Después de la prueba todos los sujetos fueron sacrificados con una sobredosis de tiopental sódico y perfundidos para verificar la correcta localización de las cánulas en estriado antero-dorsal. Se realizó un corte longitudinal a nivel de la región torácica, se retiró el plastrón esternal, se canuló el ventrículo izquierdo para perfundir con solución salina 40 ml seguida de 20 ml de solución de formaldehído al 10%, drenando a través de la aurícula derecha. Después de la perfusión los sujetos se decapitaron y con unas gubias se quitaron los tejidos blandos del cráneo y se levantaron los huesos parietales, se diseccionó el cerebro y se colocó en una solución de formaldehído al 10%. Los cerebros se conservaron en esta solución durante 14 días y posteriormente se hicieron cortes histológicos coronales seriados de 100 µ de grosor cada uno (Skinner, 1975), los cuales se colocaron sobre un portaobjetos cubiertos con una ligera capa de ovoalbúmina. Quince días después se tificaron los cortes con la técnica de Nissl para núcleos y se

verificó la ubicación de las cánulas (Skinner, 1975; Webster, 1975). La ubicación de las cánulas en el cuerpo estriado se asignó a la región anterior y dorsal acorde al siguiente criterio de coordenadas estereotáxicas; se consideraron anteriores todas aquéllas que se localizaran rostrales a la coordenada en la cual aparece el último trazo de la comisura anterior que puede observarse, que también se ha definido como el plano coronal 1.0 mm anterior a bregma. La línea dorsal-ventral es una línea que divide a la mitad la distancia comprendida entre el límite más dorsal y el más ventral del estriado para esa sección (Prado-Alcalá et al., 1979). En los casos en los que la punta de las cánulas no se localizaron en la región dorsal del estriado, se descartaron los datos conductuales de esos sujetos y se implantaron más sujetos para completar los grupos a una N=10.

10.9 Análisis estadístico. Por la naturaleza de los datos obtenidos en las pruebas conductuales y el corte arbitrario en las latencias de adquisición (100 s) y retención (600s), se realizaron análisis de varianza Kruskal Wallis independientes para las latencias de adquisición y retención, cuando se detectaron diferencias estadísticamente significativas, se empleó la prueba U de Mann Whitney para determinar las diferencias entre pares de grupos.

11. FASE EXPERIMENTAL

EXPERIMENTO 1

11.1. 1 Objetivos específicos:

1. El propósito de este experimento fue corroborar el efecto amnésico de la administración de escopolamina en el estriado dorsal sobre la consolidación de la memoria en un procedimiento de evitación inhibitoria.

2. Evaluar el efecto del agonista GABA_B baclofen en el estriado dorsal de rata en evitación inhibitoria.

3. Evaluar el efecto de la administración intraestriatal de baclofen en la amnesia inducida por escopolamina.

11.1.2 Procedimiento. Se formaron 6 grupos de 10 sujetos cada uno. Se consideraron tres grupos controles formados por el grupo intacto (IN), el de falsa cirugía (FC) y otro de solución salina (SAL).

Los grupos fueron implantados en la región antero-dorsal del estriado. Cinco días después de la cirugía fueron entrenados en evitación inhibitoria (1mA) y recibieron administraciones intracerebrales 5 min post-entrenamiento con uno de los siguientes tratamientos: ESC (30 µg/1µl), BAC (1.5 µg/1µl) y ESCBAC (1.5 µg + 30 µg en 1µl). Todos se probaron 24 horas después.

11.1.3 Resultados: Con un análisis de varianza de Kruskal Wallis al comparar las latencias de adquisición no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En las latencias de retención se encontraron diferencias significativas ($H_5=36.17$, $p<0.05$), al comparar las latencias de retención entre pares de grupos con la prueba U de Mann Whitney no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos controles (IN, FC y SAL), lo cual sugiere que la cirugía no produjo un efecto importante en los sujetos, por lo que el resto de las comparaciones estadísticas se hicieron con respecto al grupo de SAL, debido a que las condiciones son equivalentes (cirugía, inyección) a las del resto de los grupos. En los grupos tratados con ESC, BAC y ESCBAC, si hubo diferencias significativas con respecto a SAL ($U=7$, $p<0.01$) en los tres grupos. En la Figura 4 se presentan las medianas de retención para los grupos tratados con ESC, BAC y ESCBAC respecto a SAL. La ubicación de las cánulas en el estriado antero-dorsal se muestran en la Figura 5.

Efecto de escopolamina y baclofen en evitación inhibitoria en el estriado dorsal de ratas

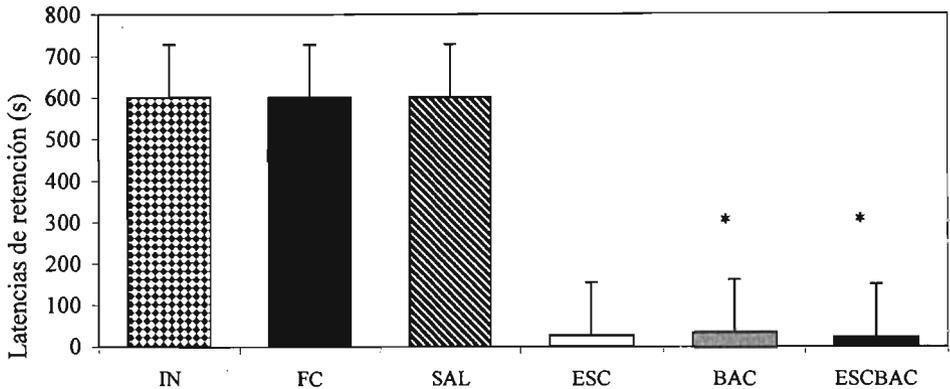


Figura 4. Medianas de las latencias de retención de los grupos implantados con cánulas en el estriado anterodorsal y tratados 5 min post-entrenamiento. Intacto (IN), cirugía falsa (CF), solución salina (SAL), escopolamina (ESC), baclofen (BAC), escopolamina + baclofen (ESCBAC). * $p < 0.01$ vs SAL.

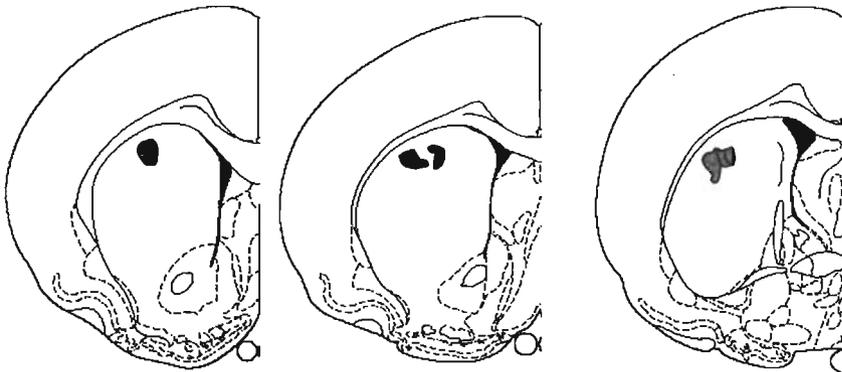


Figura 5. Representación esquemática de los cortes histológicos coronales en que se señala la localización de las puntas de las cánulas de los sujetos tratados con falsa cirugía (FC), solución salina (SAL), escopolamina (ESC), baclofen (BAC) y escopolamina + baclofen (ESCBAC). Diagramas tomados de Paxinos y Watson (1996). Sólo están representadas las cánulas del hemisferio derecho.

11.1.4 Discusión. En la sesión de adquisición no se presentaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual era de esperarse ya que en esta sesión no se administró ningún tratamiento a los sujetos. En las latencias de retención los grupos controles (intacto, falsa cirugía y salina), mostraron latencias de retención altas lo cual demuestra que tuvieron una buena ejecución; por lo que se puede considerar que el procedimiento quirúrgico y la administración del vehículo no tuvieron efecto en la ejecución en la tarea de evitación inhibitoria empleada en este experimento, independientemente de los tratamientos. Sin embargo los grupos tratados con ESC, BAC y la combinación de ESCBAC durante la sesión de adquisición y de retención, presentaron latencias muy bajas por lo que se deduce que se presentó un efecto del baclofen y la escopolamina sobre la emisión de las respuestas de evitación. En la comparación entre grupos con respecto a SAL, los resultados demuestran que la microinyección de la droga anticolinérgica, escopolamina en la región antero-dorsal del estriado produjo amnesia retrógrada en la ejecución de una tarea de evitación inhibitoria, estos resultados concuerdan con los de Neill & Grossman (1970) en los que se produjo amnesia anterógrada en evitación activa cuando se administró escopolamina en la región dorsal del estriado y con los de Prado-Alcalá et al. (1978) en los que se deterioró la tarea de alternación espacial cuando se administró escopolamina pre-entrenamiento en la región dorsal del estriado. El déficit de la consolidación provocado por la escopolamina coincide con los reportes de otros investigadores (Durán-Arévalo et al., 1990; Veloz-Gómez, 1999) en donde la administración sistémica intraperitoneal de escopolamina post-entrenamiento provocó amnesia retrógrada en una tarea de evitación inhibitoria y concuerdan con los reportados por Prado-Alcalá et al. (1980), donde la administración post-entrenamiento de otra droga anticolinérgica atropina produjo amnesia retrógrada en la evitación inhibitoria cuando se administró en la región anterior del estriado.

Estos datos confirman que la actividad colinérgica del estriado dorsal es importante en la consolidación de memoria de tipo procedural.

Por otro lado la administración intraestriatal post-entrenamiento del agonista GABA_B baclofen en la dosis de 1.5 µg también produjo latencias de retención bajas lo que hace inferir que el baclofen tuvo un efecto de deterioro sobre la respuesta de evitación inhibitoria; estos resultados apoyan los obtenidos por Castellano et al. (1989) en un estudio donde la administración de baclofen post-entrenamiento en amígdala deterioró la retención de la respuesta de evitación inhibitoria al igual que cuando se administró post-entrenamiento en el hipocampo

(Farr et al., 2000), o con los de DeSousa et al. (1994) en los que el baclofen administrado en los núcleos magnocelulares deterioró la ejecución de una tarea de laberinto en Y. Efectos similares se han obtenido por la administración intraperitoneal, donde el baclofen pre-entrenamiento incrementó las latencias de escape en la tarea del laberinto de Morris (Nakagawa, 1997). Los datos obtenidos con baclofen apoyan la hipótesis de que la activación de los receptores GABAB tienen un papel inhibitorio en la modulación de la memoria.

Cuando las drogas fueron coadministradas (ESCBAC), los valores de las latencias de retención son también muy bajos con una mediana de 22.2 s, generando también un deterioro de la respuesta de evitación inhibitoria. La comparación de las latencias de la sesión de retención de los grupos tratados con ESC, BAC o la combinación no presentaron diferencias significativas aunque si fue más baja la mediana en el grupo de coadministración con respecto a las medianas de BAC (32.8 s) y de ESC (25.95 s). Estos resultados coinciden con los reportados por Sidel, Tilson, McLamb, Wilson y Swartzwelder (1988) en donde la administración sistémica de baclofen exacerbó el efecto amnésico de la escopolamina en la tarea de laberinto radial. También apoyan los resultados obtenidos por García-Saldívar (2002) en los que la inyección sistémica del baclofen también potenció el efecto amnésico de la escopolamina en evitación inhibitoria.

Estos hallazgos sugieren que el sistema de receptores GABAB pueden interactuar con el sistema colinérgico estriatal, al igual que ocurre con la activación de los receptores GABAA. En el estriado se ha encontrado que las células colinérgicas hacen contacto con las neuronas espinosas GABAérgicas medianas (Blanchet, 1997). Diversos estudios realizados *in vitro* han encontrado que el GABA ejerce un control inhibitorio mediado por receptores GABAA sobre las neuronas colinérgicas estriatales y controlan directa o indirectamente la liberación de acetilcolina de las interneuronas colinérgicas (Scatton, 1987). Los estudios realizados *in vivo* por microdialisis han encontrado que la concentración de ACh decremента cuando se administra GABA o los agonistas de receptores GABAA como el muscimol, pero también la administración de baclofen que actúa sobre los receptores GABAB, genera decremento en los niveles de ACh, en diferentes estructuras intracerebrales, y este decremento es dependiente de las dosis (De Boer & Westerink, 1994; Rada et al., 1993): aunque se ha visto un mayor efecto con el agonista GABAA (Anderson, et al., 1993).

Es probable que el deterioro observado con la administración de ESCBAC, y la tendencia a potenciar el efecto amnésico se deba a un decremento de la liberación de ACh inducida por el baclofen en el estriado y a este efecto se suma el bloqueo de escopolamina en los receptores muscarínicos estriatales.

EXPERIMENTO 2

La propuesta de la participación del GABA sobre la memoria se refuerza por datos donde se muestra la efectividad de los antagonistas GABAérgicos para revertir el deterioro en diferentes tareas conductuales por diferentes tratamientos. La administración sistémica del antagonista GABA_A bicuculina revirtió el deterioro de las latencias de respuesta en la tarea de discriminación visual ocasionada por el muscimol (Muir, Robbins & Everit, 1992); la picrotoxina revirtió el deterioro ocasionado por el muscimol en la prueba de alternación en laberinto en T (Quintero, Auckland, Gray, McNaughton & Mellanby, 1985)

La administración sistémica de los antagonistas GABA_B GP71982, CGP62349 y CGP55845 mejoraron la retención de una tarea de evitación activa (Getova & Bowery, 1998); Mientras que la administración en el hipocampo de los antagonistas saclofen, 2-hidroxisaclofen y CGP35348 mejoraron la retención de la memoria (Farr et al., 2000). Por otro lado se ha reportado que la administración de este último compuesto en el hipocampo no tiene efectos sobre la memoria a dosis bajas aunque es capaz de revertir el efecto amnésico de baclofen a estas mismas dosis e induce deterioro a dosis altas (Zarrindast et al., 2002). Efectos similares de reversión de los déficits inducidos por baclofen en el laberinto de Morris se han reportado para el CGP36742 (Nakagawa & Takashima, 1997).

No se encontraron reportes del efecto en memoria de los antagonistas GABA_B administrados en el estriado dorsal, por lo que para evaluar la reversión de la amnesia inducida por baclofen y escopolamina en la tarea de evitación inhibitoria, primero se evaluó el efecto de los antagonistas GABA_B (2-hidroxisaclofen y faclofen) en la tarea de evitación inhibitoria.

11.2.1 Objetivo. El propósito de este experimento fue evaluar el efecto de diferentes dosis de 2-hidroxisaclofen en evitación inhibitoria cuando se administra en el estriado dorsal.

11.2.2 Procedimiento. Se formaron 5 grupos de 10 sujetos cada uno, a los que se les administró 1, 2, 4 y 8 µg/µl de 2-hidroxisaclofen respectivamente 2OHS(1), 2OHS(2), 2OHS(4), 2OHS(8) y el grupo de solución salina utilizado en el experimento 1. Los sujetos fueron entrenados en evitación inhibitoria con una intensidad de 1 mA, 24 horas después se les realizó la prueba de retención.

11.2.2 Resultados. En las latencias de adquisición no se encontraron diferencias significativas. En las latencias de retención, si se observaron diferencias significativas ($H_4=13.79$, $p<0.01$) y con la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias

significativas de los grupos tratados con 2OHS(1) ($U=12$, $p<0.01$) y 2OHS(4) ($U=17$, $p<0.05$) con respecto a SAL. En los grupos de 2OHS(2), 2OHS(4) y 2OHS(8) no hubo diferencias significativas. En la Figura 6 se presentan las medianas de las latencias de retención. En la Figura 7 se muestra la ubicación de las cánulas de los grupos tratados con 2-hidroxisaclofen en diferentes dosis.

Curva dosis respuesta de 2-hidroxisaclofen en evitación inhibitoria en el estriado dorsal de rata

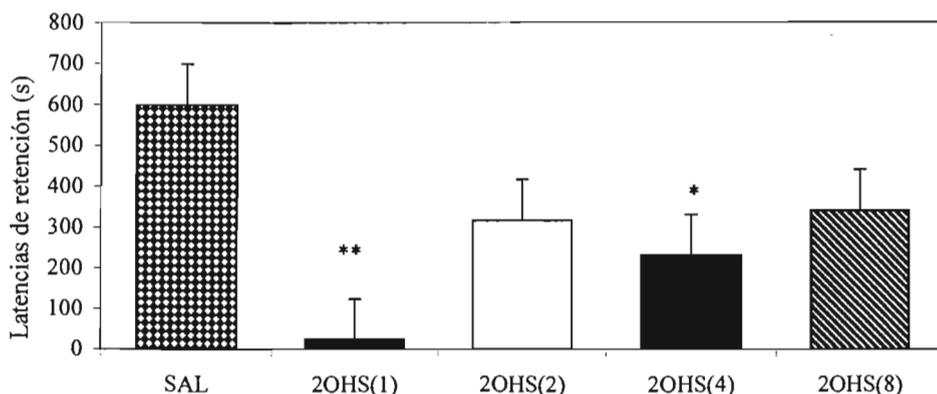


Figura 6. En esta gráfica se muestran las medianas de las latencias de retención para la curva dosis respuesta del 2-hidroxisaclofen con 1, 2, 4 y 8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. Se observaron diferencias significativas en los grupos 2OHS(4) * $p<0.05$ y 2OHS(1) ** $p<0.01$ vs SAL.

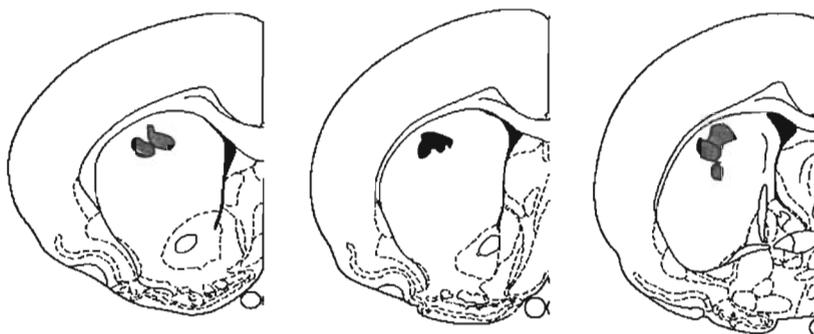


Figura 7. Representación esquemática de los cortes histológicos coronales en que se señala la localización de las puntas de las cánulas de los sujetos tratados con 2-hidroxisaclofen en las dosis de 1, 2, 4 y 8 μg . Ddiagramas tomados de Paxinos y Watson (1996). Las secciones sombreadas representan el rango de localización de la punta de las cánulas del hemisferio derecho.

11.2.3 Discusión. Para determinar la dosis efectiva del 2-hidroxisaclofen que se emplearía en el siguiente experimento, se desarrolló una curva dosis respuesta con 1, 2, 4 y 8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de 2-hidroxisaclofen. No hubo **facilitación** en la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria con la administración de 2-hidroxisaclofen, como se esperaba, se observó una gran variabilidad con las diferentes dosis utilizadas.

Estos datos no concuerdan con los reportes obtenidos por Getowa & Bowery (1998) y Getowa, Bowery y Spassov, (1997) con otros antagonistas GABAB en la tarea de evitación activa.

En los resultados de este experimento se observó un efecto significativo con las dosis de 1 μg y 4 μg que produjeron deterioro en la ejecución y con 2 y 8 μg no hubo efecto en la ejecución, aunque se observaron medianas más altas que en los grupos de 1 μg .

Existen resultados como los de Flood et al., (1998), quienes encuentran que la administración post-entrenamiento de 2-hidroxisaclofen (0.5 a 10 ng) en el hipocampo de ratones muestra una curva dosis respuesta en "U" invertida donde 0.5 ng no tuvieron efecto, 1 ng mejoró la ejecución y 2.5, 5 y 10 ng no tuvieron efecto en la ejecución en la tarea de evitación activa en laberinto en "T". Mientras que Farr, et al., (2000) al extender las dosis de 2-hidroxisaclofen a 20 ng y administrarla en el hipocampo de ratones de la misma cepa, en la misma tarea vuelven a encontrar mejoría de la retención, pero a medida que aumentan la dosis a 40 ng hay tendencia a disminuir el efecto de mejoría.

Con otros antagonistas GABAB se observa la misma variabilidad por ejemplo el CGP35348 infundido en el hipocampo a las dosis de 2.5, 5 y 10 μg no tuvieron efecto y con 25 y 50 μg decrementaron la retención de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria (Zarrindast, et al., 2002).

La variabilidad obtenida con los resultados de este experimento, pueden atribuirse a la falta de especificidad del 2-hidroxisaclofen. Se ha reportado que el 2-hidroxisaclofen es un antagonista GABAB más potente que el faclofen, pero se ha demostrado que *in vitro* muestra poca selectividad a los receptores GABAB (Al-Dahan et al., 1990).

El efecto del 2-hidroxisaclofen en la modulación de la liberación de acetilcolina en el estriado también se ha reportado *in vivo* en estudios de microdialisis en los que la dosis de 100 μM no afectaron los niveles de ACh; pero cuando se coadministra con baclofen 10 μM redujo el decremento en la liberación de acetilcolina (Anderson et al., 1993; De Boer & Westerink, 1994).

EXPERIMENTO 3

La efectividad de los antagonistas GABAérgicos se ha demostrado no sólo para revertir la amnesia inducida por sus agonistas sino también para la que se genera por otros tratamientos. Por ejemplo, se ha reportado que la administración sistémica de antagonistas GABAA revierte la amnesia inducida por escopolamina (Cruz-Morales, 1992) y que la fisostigmina atenua la reducción en las respuestas correctas en una tarea de discriminación visual condicionada, inducida por muscimol en la sustancia innominada (Dudchenko & Sarter, 1991). El deterioro inducido por la administración de escopolamina en la tarea del laberinto de Morris fue revertido por el antagonista GABAB CGP36742 (Nakagawa, 1997). Estos datos apoyan la hipótesis de que el GABA tiene un efecto inhibitorio sobre la acetilcolina en la modulación de la memoria. Por lo anterior en este experimento se estudiará el efecto de los dos antagonistas GABAérgicos faclofen y 2-hidroxisaclofen sobre la amnesia inducida por escopolamina.

11.3.1 Objetivo específico: 1) Evaluar el efecto de los antagonistas GABAB 2-hidroxisaclofen y faclofen en la amnesia inducida por escopolamina.

11.3.2. Procedimiento: En la primera parte se evaluó el efecto del 2-hidroxisaclofen, sobre la amnesia inducida por escopolamina, para lo cual se utilizaron 6 grupos de 10 sujetos cada uno. Los sujetos fueron asignados a los siguientes tratamientos: grupos tratados con la combinación de escopolamina (30 µg) con 2-hidroxisaclofen a las dosis de 2 y 8 µg. También se utilizaron los grupos inyectados con solución salina al 0.9%, escopolamina, 2-OHS(2) y 2-OHS(8), del experimento 1 y 2. La administración de las drogas se realizó 5 minutos después del entrenamiento. Las mezclas se diluyeron en un volumen constante de 1 µl y se perfundieron a través de las cánulas durante 1 minuto. Las latencias de retención fueron probadas 24 horas después. En la segunda fase se evaluó del efecto de la administración intraestriatal de faclofen sobre la amnesia inducida por escopolamina. Se utilizaron 4 grupos, un grupo tratado con FAC (1 µg), los grupos de SAL y ESC (utilizados en el experimento 1) y en otro grupo se administró la combinación de FAC+ESC con las mismas dosis.

11.3.3. Resultados: En los resultados obtenidos en la primera fase de este experimento, el análisis de varianza de Kruskal Wallis no reveló diferencias significativas entre los grupos cuando se compararon las latencias de adquisición; sin embargo, se encontraron diferencias

significativas en las latencias de retención ($H_5=25.4807$, $p<0.001$) por lo que se realizó la prueba U de Mann Whitney para determinar las diferencias entre pares de grupos.

No se encontraron diferencias en los grupos tratados con 2OHS(2), 2OHS(8), 2OHS(8)+ESC respecto al grupo de SAL. Por otro lado el grupo de salina difirió de los grupos tratados con ESC ($U=7$, $p<0.01$) y 2OHS(2)+ESC ($U=15.5$ $p<0.01$). El grupo tratado con 2OHS(8)+ESC tuvo una retención intermedia con una mediana de 352.5 y los sujetos del grupo 2OHS(2)+ESC presentaron amnesia con una mediana de 83.

El grupo de ESC, difirió de los grupos tratados con 2OHS(2) ($U=22$, $p<0.001$), 2OHS(8) ($U=0$, $p<0.001$), 2OHS(2)+ESC ($U=15$ y $p<0.01$) y 2OHS(8)+ESC ($U=0$ $p<0.001$).

En la Figura 8 se presentan las medianas de las latencias de retención. En la Fig 10 se muestra la localización de las cánulas en la región anterodorsal del estriado.

Efecto de 2-hidroxisaclofen en la amnesia inducida por escopolamina

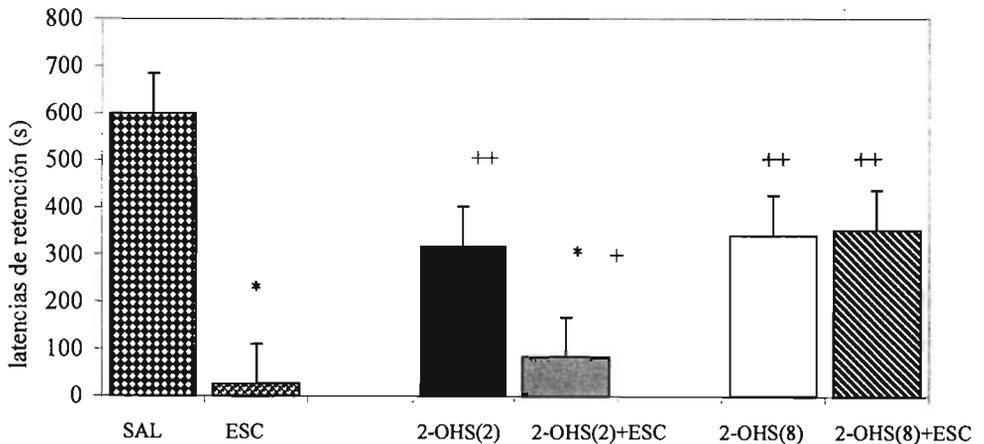


Figura 8. En esta gráfica se presentan las medianas de las latencias de retención de los grupos tratados con 2-hidroxisaclofen a 2 y 8 μg + escopolamina. Ambas dosis de 2-hidroxisaclofen revirtieron el efecto amnésico de ESC.

* $p<0.01$ vs SAL y + $p<0.01$ ++ $p<0.001$ vs ESC.

En la segunda fase de este experimento para evaluar el efecto de faclofen sobre la amnesia inducida por escopolamina, no se encontraron diferencias significativas con el análisis de Kruskal Wallis para las latencias de adquisición y en las latencias de retención hubo diferencias estadísticamente significativas ($H_3= 24.6026$ y $p<0.00001$). Con una prueba a posteriori se detectó que el grupo de SAL difirió sólo del grupo tratado con escopolamina; los sujetos tratados con la mezcla FAC+ESC tuvieron buena retención con medianas de 600 parecida al grupo de salina y se encontraron diferencias significativas en el grupo de ESC con el grupo que recibió la combinación de FAC+ESC ($U=1$, $p<0.01$). En la Figura 9 aparecen las medianas de las latencias de retención y en la Figura 10 aparece la ubicación de las cánulas.

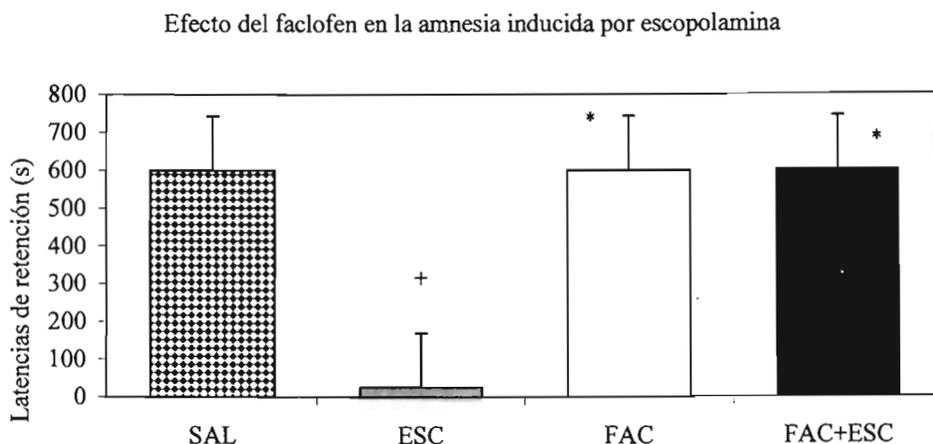


Figura 9. Medianas de las latencias de retención de los grupos de ratas que fueron implantadas en estriado anterodorsal y entrenadas en evitación inhibitoria (1 mA) e inyectadas 5 min post-entrenamiento con FAC solo y en combinación con ESC, muestran que el FAC revirtió la amnesia inducida por ESC. ESC + $p<0.01$ vs SAL, FAC y FAC+ESC * $p<0.001$ vs ESC

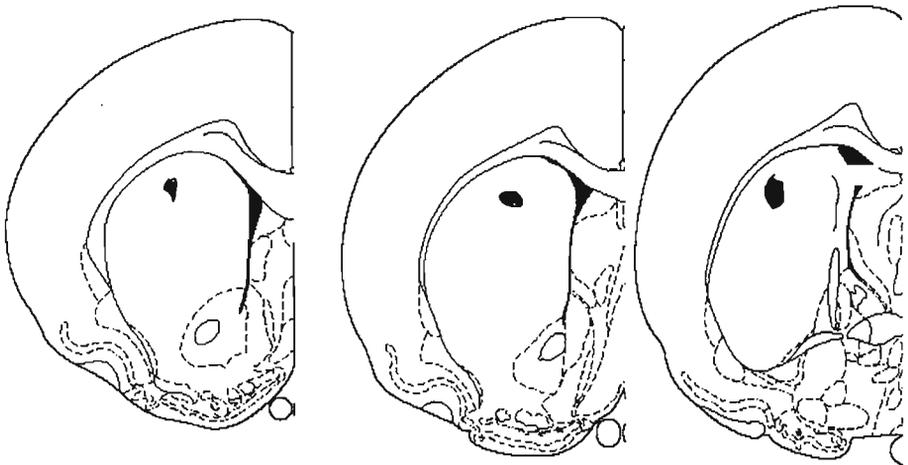


Figura 10. Representación esquemática de los cortes histológicos coronales. Las secciones sombreadas representan el rango donde se localizaron las puntas de las cánulas de los sujetos tratados con las mezclas: escopolamina+2-hidroxisaclofen y escopolamina+faclofen. (diagramas tomados de Paxinos y Watson, 1996).

11.3.4 Discusión: La administración de 1 μ g de faclofen produjo una ejecución adecuada en evitación inhibitoria. Con respecto a esta droga, los resultados coinciden con los reportes de otros autores (DeSousa, et al., 1994) donde se encontró que el faclofen se comporta como el grupo control, cuando se evalúa su efecto sobre la memoria de trabajo y la memoria de referencia. Sin embargo cuando se administra en el hipocampo se observa un efecto facilitatorio dependiente de la dosis en la tarea de laberinto en "T" (Farr, et al., 2000).

La administración de escopolamina en combinación con los antagonistas GABA_B revirtieron el efecto amnésico inducido por escopolamina y se pudo observar una mejor reversión con el grupo de faclofen que presentó una mediana de 600 s, en comparación con los grupos tratados con 2-hidroxisaclofen; particularmente el grupo con la dosis de 2 μ g donde se presentaron diferencias significativas con respecto a las medianas del grupo de ESC pero no se observó una mejoría con respecto a SAL. Estos datos indican que en esa dosis la combinación de dichas drogas no es suficiente para revertir la amnesia retrógrada en la tarea de evitación inhibitoria con respecto a los sujetos tratados con SAL. En la dosis de 8 μ g de 2-hidroxisaclofen se observó que sí hubo reversión de la amnesia inducida por escopolamina comparado con el

grupo de escopolamina, aunque no hay diferencias significativas respecto a SAL.

Estos resultados coinciden con los reportados por Nakagawa y Takashima (1997) donde la administración del antagonista GABAB, CGP36742 revirtió el déficit inducido por escopolamina y baclofen en la tarea de laberinto de Morris en ratas al igual que ocurre con los antagonistas GABAA en los trabajos reportados por Cruz-Morales (1992) y García-Saldívar (2002) quienes encontraron que la administración sistémica del antagonista GABAA, picrotoxina revirtió la amnesia inducida con escopolamina en la tarea de evitación inhibitoria.

La reversión de la amnesia inducida por escopolamina con estos antagonistas, puede explicarse a través de la interacción entre el sistema GABAérgico y el sistema colinérgico. Existen numerosas evidencias conductuales de la interacción entre GABA y ACh que pueden ser importantes para la función cognitiva. Se ha encontrado que las tareas de laberinto radial o laberinto de Morris que pueden ser deterioradas por muscimol, son sensibles también al bloqueo colinérgico (Chrobak et al., 1989; Brioni et al., 1990). Cuando se han administrado mezclas de drogas colinérgicas y drogas que actúan sobre los receptores GABAA se ha encontrado que el tratamiento sistémico con muscimol atenuó la mejoría inducida por oxotremorina en evitación inhibitoria (McGaugh & Cahill, 1997); en la sustancia innominada el muscimol incrementó el número de errores y las latencias de respuesta de una tarea de discriminación visual condicionada y estos efectos fueron revertidos con fisostigmina (Dudchenko & Sarter, 1991). Cuando se han utilizado mezclas de fármacos colinérgicos con drogas que actúan en los receptores GABAB, también se ha reportado una interacción de la ACh con los receptores GABAB, por ejemplo dosis bajas de oxotremorina revirtieron el efecto amnésico del baclofen (Castellano & McGaugh, 1991; McGaugh & Cahill, 1997); en otro estudio el baclofen a dosis de 2.5 mg/kg, no afectó la ejecución de ratas en laberinto, pero la coadministración con escopolamina, exacerbó el efecto amnésico (Sidel et al., 1988); de igual forma en evitación inhibitoria el baclofen acentuó el efecto amnésico de escopolamina (García-Saldívar, 2002), mientras que el antagonista GABAB CGP36742 revirtió el déficit inducido por escopolamina y baclofen en la tarea de laberinto de Morris en ratas (Nakagawa & Takashima, 1997).

EXPERIMENTO 4

Es probable que los antagonistas 2-hidroxisaclofen (8 µg) y del faclofen (1 µg) que no tienen efecto en el procedimiento de evitación inhibitoria cuando se administran solos, reviertan la amnesia inducida por el baclofen, como ha ocurrido con otros antagonistas GABAB como el CGP35348 y el faclofen cuyo efecto antagonista se puede apreciar sólo cuando se administran con el baclofen (Zarrindast et al., 1998; 2002).

11.4.1 Objetivo específico: Evaluar el efecto de la administración intraestriatal de 2-OHS y el FAC sobre la amnesia inducida por BAC, en la consolidación de la memoria en una prueba de evitación inhibitoria.

11.4.2 Procedimiento: Se utilizaron 2 grupos de 10 sujetos cada uno a los que se dio el siguiente tratamiento: grupo BAC+2OHS(8), grupo FAC+BAC, y los grupos de BAC, FAC, 2OHS(8) y SAL de los experimentos previos.

11.4.3 Resultados: Un análisis de varianza de Kruskal Wallis, de las latencias de adquisición no detectó diferencias significativas entre los grupos; mientras que en las latencias de retención, se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($H_5=36.49$ y $p<0.001$). Con la prueba U de Mann Whitney para evaluar diferencias entre pares de grupos se encontró que el grupo tratado con solución salina difirió significativamente de los grupos tratados con BAC, 2OHS(8)+BAC y FAC+BAC ($p<0.01$, $p<0.01$ y $p<0.05$, respectivamente). El grupo de BAC presentó diferencias significativas con los grupos de 2OHS(8) y FAC ($U=1$, $p<0.001$; $U=0$, $p<0.001$ respectivamente) El grupo 2OHS(8) difirió significativamente de los grupos tratados con FAC ($U=22.5$, $p<0.05$) y 2OHS(8)+BAC ($U=3$, $p<0.001$). El grupo de FAC fue diferente del grupo de 2OHS(8)+BAC ($U=1$ y $p<0.001$) y FAC+BAC ($U=13$ y $p<0.01$). En la Figura 11, se presentan las medianas de los grupos tratados con las mezclas de agonistas y antagonistas GABAB. En la Figura 12 se muestra la localización de las cánulas

11.4.4 Discusión: La evaluación conductual del efecto agonista-antagonista de las drogas GABAérgicas se ha manifestado en diversos estudios para las drogas que actúan en los receptores GABAA. Con respecto a las drogas que actúan en los receptores GABAA, hay estudios donde la administración de muscimol en el núcleo basal magnocelular produjo deterioro de la memoria de trabajo en una tarea de laberinto en Y, mientras que la coadministración de muscimol y su antagonista bicuculina redujo este efecto (Beninger, et al., 1992).

Efecto de los antagonistas GABAB en la amnesia inducida por baclofen

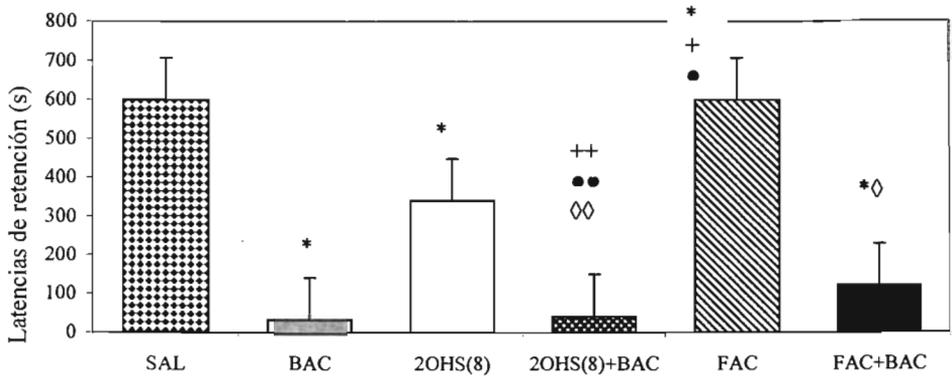


Figura 11. Medianas de las latencias de retención de los grupos tratados con BAC en combinación con sus antagonistas FAC y 2OHS(8).
 FAC+BAC, BAC y 2OHS(8)+BAC * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ vs SAL; 2OHS(8); FAC + $p < 0.001$ vs BAC; FAC y 2OHS(8)+BAC ● $p < 0.05$, ●● $p < 0.001$ vs 2OHS(8); FAC+BAC y 2OHS(8)+BAC ◇ $p < 0.01$ ◇◇ $p < 0.001$ vs FAC.

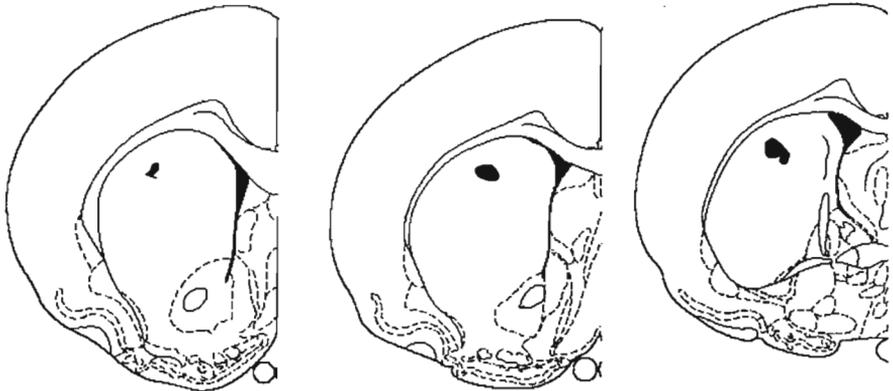


Figura 12. Representación de los cortes histológicos en que se señalan los lugares donde se localizaron las puntas de las cánulas de los sujetos tratados con 2OHS(8)+BAC y FAC+BAC (diagramas tomados de Paxinos y Watson, 1996).

En otro estudio se reportó que la administración del agonista GABAA midazolam pre-entrenamiento deteriora la adquisición de la tarea de evitación inhibitoria y cuando se administra bicuculina en la amígdala después del entrenamiento en evitación inhibitoria, bloquea la amnesia inducida por midazolam (Dickinson-Anson-McGaugh, et al., 1997). La administración intra-amígdala de muscimol decrementó la ingesta de alimento y agua en ratas saciadas y en ratas privadas y este efecto fue revertido por bicuculina (Miñano, Meneres, Salinas & Myers, 1992).

El pre-tratamiento de bicuculina y flumazenil previene los déficits ocasionados por el diazepam en una tarea de evitación inhibitoria (Farkas & Crowe, 2000). Por los estudios citados es evidente que en la evaluación de compuestos con afinidad a los receptores GABAA, los efectos de los agonistas pueden ser revertidos al parecer de una manera eficaz y se pueden observar tanto a nivel bioquímico como conductual. Sin embargo en lo que se refiere a las drogas que actúan en los receptores GABAB, existen pocos reportes en que se haya evaluado conductualmente el efecto agonista-antagonista del baclofen con sus antagonistas faclofen, saclofen, 2-hidroxisaclofen en forma tan contundente. Los estudios de DeSousa et al., (1994) en el núcleo basal magnocelular reportaron que el baclofen afectó la memoria de trabajo en la tarea de laberinto en "Y" y que la coadministración de faclofen revirtió este efecto (DeSousa, et al., 1994). La inyección post-entrenamiento del antagonista GABAB CGP35348 a la dosis de 2.5, 5 y 10 µg no tuvieron efecto en la retención de la memoria de la tarea de evitación inhibitoria (2.5 mA) cuando se administró solo, pero si redujeron el efecto amnésico del baclofen (Zarrindast, Bakhsha, Rostami & Shafaghi, 2002).

En estudios realizados *in vitro* con tejido aislado de cerebro de rata se ha encontrado que el 2-hidroxisaclofen es más potente que el faclofen para revertir la unión del baclofen a los receptores GABAérgicos en comparación con el faclofen. Sin embargo, cuando se trabaja con sujetos *in vivo* la reversión de los efectos de los antagonistas no es muy clara. Es importante tener en cuenta que éstos fármacos tienen que competir por la unión al sitio de receptores GABAB dentro de un sistema en el que participa no sólo el GABA liberado por las neuronas GABAérgicas, sino también está la presencia del GABA endógeno que hace más difícil esa competencia por sus ligandos. Además se tiene que considerar que el 2-hidroxisaclofen no presenta una selectividad absoluta para discriminar entre receptores y puede ocupar otros sitios receptores químicamente relacionadas al GABA (Al-Dahan, et al. 1990), lo que es indicativo de la poca selectividad del 2-hidroxisaclofen para los receptores GABAB al competir con baclofen.

En algunos estudios de microdiálisis *in vivo* el efecto antagónico del 2-hidroxisaclofen en la liberación de ACh sólo se ha observado con la coadministración con baclofen, pero por si solo no tuvo ningún efecto (Anderson, et al., 1993). Los resultados de Rada et al., (1993) también muestran que el antagonista saclofen no tuvo efecto en la liberación de ACh, pero en combinación con baclofen bloqueó el decremento producido por baclofen en el núcleo acumbens. Aunque hay otros datos donde se encuentra que la reversión del efecto de los agonistas depende de la dosis del antagonista utilizado. Por ejemplo el antagonista CGP36742 atenuó el déficit provocado por el baclofen en la tarea de laberinto de Morris en las dosis de 100 mg/kg, pero no en las dosis de 10 ó 30 mg/kg (Nakagawa & Takashima, 1997).

En este experimento se esperaba que el 2-hidroxisaclofen y el faclofen antagonizaran el efecto amnésico del baclofen, sin embargo sólo se observó una tendencia con la administración del faclofen. Aunque si se ha reportado que estos compuestos antagonizan otros efectos depresores del baclofen (Anderson et al., 1993; Rada, et al., 1993).

Para los dos antagonistas utilizados en este experimento se han encontrado en experimentos *in vitro*, efectos en los receptores GABA_B presinápticos, cuya presencia se ha reportado también en el neoestriado.

Dutar y Nicoll (1988) sugirieron que los receptores en sitios pre y postsinápticos son diferentes, además existen reportes que indican que parte del problema para antagonizar la acción del baclofen puede ser causada por la pobre eficacia del faclofen y del 2-hidroxisaclofen sobre la acción presináptica de baclofen; pues se ha reportado que el baclofen tiene mayor afinidad a los sitios de unión de los receptores presinápticos GABA_B y para bloquear la unión del baclofen se requerirán dosis mayores de estos antagonistas (Deisz, 1997). Esto podría explicar que no se haya presentado reversión de la amnesia inducida por baclofen que se observó con la coadministración de 2-hidroxisaclofen y faclofen en el presente experimento.

12. DISCUSION Y CONCLUSIONES

En diversos estudios se ha involucrado al estriado dorsal con la memoria de tipo estímulo-respuesta (procedural) o desarrollo de hábitos, sobre todo en aquellas tareas en las que la actividad motora es importante (Packard, Vecchioli, Schroeder & Gasbarri, 2001). Las evidencias sugieren que las funciones del estriado pueden estar organizadas con base en las proyecciones topográficas que recibe de todas las regiones de la corteza (Heimer, et al., 1995) así como de varios núcleos talámicos (Ottersen & Storm-Mathisen, 1984). Una hipótesis interesante es que se ha relacionado al estriado dorsal con una forma de aprendizaje en la cual se requieren asociaciones estímulo-respuesta. Esta hipótesis se ha probado por numerosos estudios neuroconductuales en diferentes especies, incluyendo ratas y monos; en humanos los estudios de pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o la corea de Huntington que comprometen la zona de los núcleos de la base y con los estudios de neuroimagen se ha estudiado el papel del neostriado en la formación de la memoria procedural o implícita. Se ha encontrado que las lesiones del estriado deterioran en forma selectiva la adquisición de aquellas tareas en las que exista un componente de información sensorial que es necesario para la formación de asociaciones estímulo respuesta específicas. Por ejemplo, las lesiones de la región posteroventral del estriado que recibe entradas de la corteza visual, deterioró la adquisición de la respuesta emocional condicionada cuando se utiliza un estímulo visual, pero no hay deterioro cuando se usa un estímulo olfatorio; lo mismo ocurre con la tarea de discriminación visual en el laberinto de Morris y en el laberinto radial cuando se usan estímulos condicionados visuales. Las lesiones del estriado ventrolateral que recibe entradas de la corteza olfatoria, deterioraron la adquisición de la respuesta emocional condicionada cuando se usó un estímulo condicionado olfatorio (Packard & McGaugh, 1996).

Cuando se administran fármacos en el estriado dorsal, se activan o inhiben no sólo las vías de entrada del sistema corticoestriatal y talamoestriatal que son principalmente glutamatérgicas, sino también las aferencias que llegan al estriado dorsal del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Graybiel, 1990; Wilson, 1998) y las interneuronas GABAérgicas y colinérgicas (Wilson 1998) que se localizan en el neostriado.

La composición histoquímica del estriado con un 95% de neuronas espinosas GABAérgicas con un dominio inhibitorio y la presencia de interneuronas gigantes colinérgicas que poseen en su membrana receptores GABAérgicos, permiten evaluar los efectos de fármacos

GABAérgicos, y colinérgicos en las estructuras que participan en la formación de la memoria procedural y sus interacciones en esta estructura (Bolam & Smith, 1990; Wilson, 1998).

Los receptores GABAérgicos han sido caracterizados en diferentes clases, con base en sus especificidades farmacológicas. En el sistema nervioso central el GABA puede ejercer sus efectos a través de varios tipos de receptores a GABA, principalmente por receptores GABAA y GABAB. Se ha descrito la distribución de los receptores GABAA en el estriado de primates con considerable heterogeneidad regional y celular (Waldvogel, Fritschy, Mohler & Faull, 1998) y se han encontrado en las neuronas colinérgicas del estriado de rata (Ikarashi, et al., 1999).

Mediante el uso de anticuerpos policlonales que reconocen específicamente la subunidad del receptor GABABR1, se ha encontrado en el estriado de monos, que las células que se tiñen más densamente son neuronas espinosas de proyección (Charara, Heilman, Levey & Smith, 2000).

En humanos con estudios inmunohistoquímicos y de microscopía confocal se han encontrado juntas las subunidades GABAA $\alpha 1$ y las subunidades GABABR1 y GABABR2) en interneuronas GABAérgicas estriatales calretinina-positivas y parvalbúmina-positivas. También se han identificado las subunidades GABABR1 y GABABR2 en las interneuronas colinérgicas estriatales (Waldvogel, Billington, White, Emson, & Faull, 2004).

Se ha demostrado que las terminales de las neuronas GABAérgicas del estriado hacen contacto con neuronas colinérgicas gigantes a través de los receptores GABAA e inhiben la salida de ACh estriatal (Ikarashi et al. 1999), sin embargo se pensaba que no había inhibición de la liberación de ACh por la vía de los receptores GABAB directamente en las células colinérgicas, ya que el estriado de ratas se ha reportado como una región de bajo enlace para sus agonistas (Anderson et al., 1993; DeBoer & Westerink, 1994), los estudios de Waldvogel et al. (2004) demostraron la presencia de los receptores GABAB directamente en las neuronas colinérgicas del estriado en humanos. Por lo que se ha propuesto que los efectos de interacción entre el sistema de receptores GABAB y acetilcolina encontrados a nivel conductual tanto en estos experimento como en otros se puede deber a un efecto directo a través de las subunidades GABABR1 o GABABR2 de los receptores GABAB localizados en las neuronas colinérgicas estriatales.

En este experimento para poder evaluar la interacción entre los sistemas colinérgico y GABAérgico mediado por los receptores GABAB en el estriado dorsal se encontró que el grupo

tratado con escopolamina (30 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) tuvo latencias de retención bajas. Estos resultados confirman que la administración de escopolamina después del entrenamiento produce deterioro en la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria en ratas (Prado-Alcalá, 1985). Efectos equivalentes se han informado después del bloqueo colinérgico estriatal producido por el anticolinérgico atropina (Prado-Alcalá, et al., 1980) lo cual apoya la participación del sistema colinérgico estriatal en procesos de aprendizaje y memoria. También se han encontrado diferencias en los patrones de liberación de acetilcolina en las estructuras que participan en la memoria declarativa (hipocampo) y en la memoria procedural antes y después del entrenamiento que se han relacionado con la selección de la estrategia durante el aprendizaje (McIntyre, Marrito & Gold, 2003).

Por otro lado el agonista GABA_B baclofen (1.5 μg) aplicado post-entrenamiento deterioró la ejecución en evitación inhibitoria (1mA) en el estriado dorsal que concuerda con los datos reportados a nivel sistémico e intracerebral donde produjo deterioro en la ejecución de una tarea de evitación inhibitoria en ratas (Cruz-Morales, 1992; García-Saldívar, 2002; McGaugh, 1997; Velez-Gómez, 2000), en la tarea de laberinto en "Y" (DeSousa et al., 1994) y en evitación activa y pasiva (Kuziemka & Wisniewsky, 1999). El efecto amnésico del baclofen en la tarea de evitación inhibitoria obtenido en el presente experimento es un hallazgo muy importante porque hasta donde se tiene conocimiento es la primera vez que se informa el efecto amnésico del baclofen en la región anterodorsal del estriado.

La administración de 2-hidroxisaclofen y faclofen en el hipocampo producen mejoría en la retención en una tarea en laberinto (Farr, et al., 2000), por lo que se esperaba facilitación de la consolidación de la memoria en el presente experimento, sin embargo este efecto no se observó. La administración de 2-hidroxisaclofen no presentó efecto facilitatorio a ninguna de las dosis evaluadas en la curva dosis respuesta, en comparación con los resultados en otras estructuras como el septum en que mejora la ejecución en una prueba de evitación inhibitoria a las dosis de 1 ng (Flood et al., 1998). Al contrario se observó un efecto de deterioro a la dosis de 1 μg coincidiendo con los resultados de otros investigadores con el uso de otro antagonista GABA_B (CGP35348) que causó deterioro en la tarea de evitación inhibitoria cuando se administró en el hipocampo (Zarrindast, et al., 2002).

La administración de FAC en la dosis de 1.0 μg mostró una ejecución adecuada, aunque no hubo efecto facilitatorio, puesto que las diferencias no fueron significativas con respecto al

grupo control; pues en ambos casos se observaron latencias de 600s, lo cual impide que se pueda ver una facilitación (efecto de techo).

Para conocer las interacciones entre GABA y ACh en el estriado, se evaluaron los grupos tratados con agonistas o antagonistas GABA_B más la escopolamina (ESC+BAC, FAC+ESC, 2-OHS(2)+ESC y 2-OHS(8)+ESC. En el grupo de ESC+BAC como se podría esperar mostró deterioro en la ejecución y estos efectos coinciden con los trabajos donde se reporta amnesia retrógrada por la administración sistémica de estos compuestos (García-Saldívar, 2000, Veloz-Gmez, 1999).

En el grupo FAC+ESC, el flaclofen revirtió la amnesia inducida por escopolamina, con la dosis de 1 µg.

El grupo tratado con escopolamina y 2-hidroxisaclofen con las dosis de 2.0 y 8.0 µg si revirtieron el efecto de escopolamina.

Estos resultados apoyan la hipótesis de una interacción entre los sistemas GABAérgico y colinérgico en la modulación de la memoria. Efectos conductuales similares se han informado por la administración del antagonista CGP36742 que atenúa el efecto amnésico de baclofen y escopolamina cuando se administran sistémicamente pre-entrenamiento en el laberinto de Morris (Nakagawa & Takashima, 1997).

Los resultados pueden explicarse con la información que existe sobre la interacción entre el sistema GABAérgico y el sistema colinérgico. En la región dorsal del estriado, existe innervación tanto colinérgica como GABAérgica (Gerfen, 1989; Wilson, 1998).

Los estudios previos sugieren que la actividad de neuronas colinérgicas puede ser afectada de manera intrínseca por GABA (Anderson, et al., 1993, Ikarashi, et al., 1999). Los estudios realizados por Anderson et al. (1993) han demostrado la regulación de la liberación de ACh mediada por receptores GABA_A en las neuronas colinérgicas (Ikarashi, et al., 1999) que responden al efecto de muscimol y bicuculina en el estriado de rata, y apoyan una interacción intrínseca, esto explicaría el efecto de deterioro o mejoría en la ejecución de la tarea de evitación inhibitoria en el estriado porque la unión de los agonistas en éstos receptores disminuiría la eliminación de ACh y los antagonistas GABAérgicos la aumentarían.

Para los GABAérgicos que actúan en los receptores GABA_B los cambios pueden ocurrir a través de los receptores de GABA_BR1 o GABA_BR2 cuya presencia se ha reportado recientemente en el 80% de las interneuronas colinérgicas (Waldogel, Billinton, White, Emson

& Faull, 2004), por lo que es muy fácil pensar que los agonistas y antagonistas GABA_B se unan a los receptores GABA_B de las neuronas colinérgicas estriatales.

Aunque no se puede descartar que la interacción entre GABA y ACh mediada por los receptores GABA_B puede ser extrínseca (Scatton & Bartholini, 1981) a través de las diferentes vías que convergen en el estriado. La interacción extrínseca entre GABA y acetilcolina puede ocurrir en el caso de la estimulación de los receptores presinápticos GABA_B con los agonistas que estimulan la liberación de glutamato o dopamina. En las células colinérgicas del estriado también se han encontrado receptores glutamatérgicos y dopaminérgicos y a través de estos se puede regular la liberación de ACh. Los receptores a glutamato y dopamina pueden ser estimulados a través de las vías nigroestriatales, corticoestriatales o tálamoestriatales que poseen receptores presinápticos GABA_B.

En este estudio el FAC revirtió mejor la amnesia inducida por baclofen y escopolamina que el 2-hidroxisaclofen. Hay estudios que han demostrado *in vitro* que el 2-hidroxisaclofen no es tan selectivo en su unión con receptores GABA_B, pues interactúa con los receptores GABA_A, muscarínicos y serotoninérgicos (Al-Dahan, 1990) que también se encuentran en el estriado y tal vez los resultados de 2-hidroxisaclofen en este experimento se deban a su inespecificidad.

Cuando se administró faclofen con el baclofen se revirtió el efecto amnésico del baclofen de una manera parcial, con las dosis utilizadas. Estos resultados coinciden con los reportados en otras condiciones experimentales *in vivo*. La inyección intracortical crónica de baclofen induce dos tipos de descargas paroxísticas electrográficas, consistentes en dos patrones de espigas diferentes (Tipo I y Tipo II) y el faclofen (1µg) sólo fue capaz de revertir el Tipo I, pero no el Tipo II, por lo que los investigadores Brailowsky et al. (1995), propusieron que es probable que el faclofen actúa en distintos subtipos de receptores GABA_B al igual que se ha reportado *in vitro* (Dutar & Nicoll, 1988; Deisz, et al., 1993).

En el grupo tratado con 2-hidroxisaclofen y baclofen, el 2-hidroxisaclofen no revirtió la amnesia inducida por baclofen ni siquiera de manera parcial como ocurrió con faclofen.

Las diferencias observadas entre estos dos antagonistas es probable que se deban a la especificidad a los receptores GABA_B pues se ha reportado que el faclofen es más específico en su unión a los receptores GABA_B (Baumfalk & Albus, 1988), mientras que el 2-hidroxisaclofen puede unirse a receptores diferentes al GABA_B (Al-Dahan, 1990).

Los resultados del presente estudio demuestran que el baclofen y la escopolamina

administrados en el estriado después del entrenamiento producen amnesia retrógrada y que la administración de faclofen no tuvo efecto importante cuando se administró en forma aislada, pero fue capaz de revertir la amnesia inducida por la escopolamina. Estos datos apoyan la hipótesis de la interacción entre los sistemas colinérgicos y GABAérgicos en la modulación de la memoria en el estriado dorsal y se sugiere la participación de los receptores GABA_B en dicha modulación.

REFERENCIAS

- Aguado, A. L. (2001). Aprendizaje y memoria. *Revista de Neurología de España*, 32, 373-381.
- Albanese, A. & Minciacchi, D. (1983). Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: a múltiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 216, 406-420.
- Al-Dahan, M. I., Jalilian, M. H. & Thalmann, R. H. (1990). Effect of 2-hydroxy-saclofen, an antagonist of GABAB action, upon the binding of baclofen and other receptor ligands in rat cerebrum. *Brain Research*, 526, 308-312.
- Alexander, E. G., De Long, M. R. & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alexander, E. G. & Crutcher, D. M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13, 266-271.
- Amara, S. G. & Kuhar, M. J. (1993). Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 73-93.
- Ambrogio-Lorenzini, C. G., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B. & Tassoni, G. (1999). Neural topography and chronology of memory consolidation: a review of functional inactivation findings. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71, 1-18.
- Ammassari-Teule, M., Pavone, F., Castellano, C. & McCaugh, J. L. (1991). Amygdala and dorsal hippocampus lesions block the effects of GABAergic drugs on memory storage. *Brain Research*, 551, 104-109.
- Anderson, J. J., Kuo, S., Chase, T. N. & Engber, T. M. (1993). GABAA and GABAB receptors differentially regulate striatal acetylcholine release in vivo. *Neuroscience Letters*, 160, 126-130.
- Antonov, I., Kandel, E. R. & Hawkins, R. (1999). The contribution of facilitation of monosynaptic PSPs to dishabituation and sensitization of the aplysia siphon withdrawal reflex. *The Journal of Neuroscience*, 19, 10438-10450.
- Aran, S. & Hammond, D. L. (1991). Antagonism of baclofen-induced antinociception by intrathecal administration of phaclofen or 2-hydroxy-saclofen, but not δ -aminovaleic acid in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 360-368.
- Arbib, M., Erdi, P. & Zenthágotai, J. S. (1998). *Neural organization structure, function and dynamics*, (pp. 303-318). Cambridge: The MIT Press.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En: Spence, K. W. & Spence, T. S. (Eds). *The psychology of learning and motivation*, Vol. 2. New York: Academic Press.
- Bammer, G. (1982). Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 6, 247-296.
- Baratti, C. M., Huygens, P., Miño, J., Merlo, A. & Gardella, J. (1979). Memory facilitation with posttrial injection of oxotremorine and physostigmine in mice. *Psychopharmacology*, 64, 85-88.
- Bargas, J., Galárraga, E. & Aceves, J. (1998). Los ganglios basales. En: Múñoz, E. J. & García, X. (Eds.). *Fisiología, células, órganos y sistemas*, Vol. 5, (pp. 257-273). México: Fondo de Cultura Económica.
- Barondes, S. H. & Cohen, H. D. (1966). Puromycin effect on successive phases of memory storage. *Science*, 15, 594-595.
- Barral, C. J. (2000). Modulación presináptica de las aferentes excitatorias glutamatérgicas al neocórtex de la rata. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biología. Facultad de Ciencias UNAM, México.
- Baumfalk, U. & Albus, K. (1988). Phaclofen antagonizes baclofen-induced suppression of visually evoked responses in the cats striate cortex. *Brain Research*, 463, 398-402.
- Beninger, R. J., Ingles, J. L., Mackenzie, P. J., Jhamandas, K. & Boegman, R. J. (1992). Muscimol injections into the nucleus basalis magnocellularis of rats: selective impairment of working memory in the double Y-maze. *Brain Research*, 597, 66-73.
- Bennett, B. D. & Wilson, Ch. J. (2000). Synaptology and physiology of neostriatal neurons. En: *Brain Dynamics and the Striatal Complex*, (pp. 77-150). USA: MIT Press.
- Bermúdez-Rattoni, F., Mujica-González, M. & Prado-Alcalá, R. A. (1986). Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behavior?. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 715-719.
- Bermúdez-Rattoni, F., Prado-Alcalá, R. A. (2001). *Memoria, ¿dónde reside y cómo se forma?* México: Trillas.

- Berreta, S., Parthasarathy, H. B. & Graybiel, A. M. (1997). Local release of GABAergic inhibition in the motor cortex induces. Immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum. The Journal of Neuroscience, *17*, 4752-4763.
- Blanchet, F., Kemel, M. L., Gauchy, C., Desban, M., Pérez, S. & Glowinski, J. (1997). N-methyl-D-aspartate-evoked release of [³H]acetylcholine in striatal compartments of the rat: regulatory roles of dopamine and GABA. Neuroscience, *81*, 113-127.
- Blokland, A. (1996). Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory?. Brain Research Reviews, *21*, 285-300.
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. Journal of Physiology, *232*, 331-356.
- Bolam, J. P., Powell, J. F., Totterdell, S. & Smith, A. D. (1981). The proportion of neurons in the rat neostriatum that project to the substantia nigra demonstrated using horseradish peroxidase conjugated with wheatgerm agglutinin. Brain Research, *220*, 339-343.
- Bolam, J. P. & Smith, A. D. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. Trends in Neurosciences, *13*, 259-266.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. Journal of Anatomy, *196*, 527-542.
- Bolam, J. P., Somogyi, Powell, J. F., Wu, J., Y. & Smith, A. D. (1985). Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum. A correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi-impregnation with immunocytochemistry. Journal of Comparative Neurology, *237*, 1-20.
- Bolam, J. P. & Izzo, P. N. (1987). Possible sites of transmitter. Interaction in the neostriatum: an anatomical approach. Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia. New York: Raven Press.
- Bolles, R. C. (1970). Species-specific defense notions in avoidance learning. Psychology Review, *71*, 32-48.
- Bonano, G. & Raiteri, M. (1993). Gamma-aminobutyric acid (GABA) autoreceptors in rat cerebral cortex and spinal cord represent pharmacologically distinct subtypes of the GABAB receptor. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, *265*, 765-770.
- Bormann, J. (1988). Electrophysiology of GABA-A and GABA-B receptor subtypes. Trends in Neurosciences, *11*, 112-116.
- Bovet, D., McGaugh, J. L. & Oliverio, A. (1966). Effects of post trial administration of drugs on avoidance learning of mice. Life Sciences, *5*, 1309-1315.
- Bowery, N. G., Hill, D. R. & Hudson, A. L. (1983). Characteristics of receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. British Journal of Pharmacology, *101*, 191-206.
- Bowery, N. G. (1990). GABA-B receptors in mammalian function. New York: John Wiley & Sons.
- Bowery, N. G. (1993). GABAB receptors pharmacology. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, *33*, 109-147.
- Bower, G. H. & Hilgard, E. R. (1996). Teorías del aprendizaje. México: Trillas
- Brailowsky, S., Montiel, T., Meneses, S., & Di Scala, G. (1995). Effects of GABAB receptor antagonists on two models of focal epileptogenesis. Brain Research, *702*, 126-132.
- Brioni, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. Drug Development Research, *28*, 3-27.
- Brioni, J. D., Decker, M. W., Gamboa, L. P., Izquierdo, I. & McGaugh, J. L. (1990). Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. Brain Research, *522*, 227-234.
- Brioni, J. D. & McGaugh, J. L. (1988). Post-training administration of GABAergic antagonists enhances retention of aversively motivated tasks. Psychopharmacology, *96*, 505-510.
- Brioni, J. D., Nagahara, A. H. & McGaugh, J. L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. Brain Research, *487*, 105-112.
- Brown, L. L. (1992). Somatotopic organization in rat striatum: evidence for a combinational map. Proceedings of the National Academy of Sciences, *89*, 7403-7407.
- Brown, L. L. & Sharp, F.R. (1995). Metabolic mapping of rat striatum: somatotopic organization of sensorimotor activity. Brain Research, *686*, 207-222.

- Brown, T. H. & Zador, A.M. (1998). Hippocampus. En: Shepherd, G.M. (Ed.). The synaptic organization of the brain, 4a. ed., (pp. 346-388). Oxford: Oxford University Press.
- Burke, R. E. (1998). Spinal cord: ventral horn. En: Shepherd, G.M. (Ed.), The Synaptic Organization of the Brain, 4a. ed., (pp. 88-132). New York: Oxford University Press.
- Charara, A., Heilman, C., Levey, A. I. & Smith, Y. (2000). Pre- and postsynaptic localization of GABAB receptors in the basal ganglia in monkeys. Neuroscience, 95, 127-140.
- Cahill, L., Pham, C. A. & Setlow, B. (2000). Impaired memory consolidation in rats produced with β -adrenergic blockade. Neurobiology of Learning and Memory, 74, 259-266.
- Cahill, L. & McGaugh, J. L. (1996). Modulation of memory storage. Current Opinion in Neurobiology, 6, 237-242.
- Caine, E. D., Weingartner, H., Ludlow, C. L., Cudahy, E. A. & Wehry, S. (1981). Qualitative analysis of scopolamine, induced amnesia. Psychopharmacology, 74, 74-80.
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A. & Bernardi, G. (2000). Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. Trends in Neurosciences, 23, 120-126.
- Car, H. & Wisniewsky, K. (1998). The effect of baclofen and Ap-7 on selected behavior in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 59, 685-689.
- Carlsson, A. (1990). Early psychopharmacology and the rise of modern brain research. Journal of Psychopharmacology, 4, 120-126.
- Castellano, C., Brioni, J. D., Nagahara, A. H. & McGaugh, J. L. (1989). Post-training systemic and intra-amygdala administration of the GABAB agonist baclofen impairs retention. Behavioral and Neural Biology, 52, 170-179.
- Casamenti, F., Pedata, F., Sorbi, S., Lo Conte, G. & Pepeu, G. (1981). Lesions of the globus pallidus: changes in cortical choline acetyltransferase, choline uptake and acetylcholine output in the rat. En: Pepeu, G. & Ladinsky, H. Cholinergic mechanisms. Advances in Behavioral Biology, 25, 11-15.
- Castellano, C. & McGaugh, J. L. (1989). Retention enhancement with post-training picrotoxin: Lack of state dependency. Behavioral and Neural Biology, 51, 165-170.
- Castellano, C. & McGaugh, J. L. (1991). Oxotremorine attenuates retrograde amnesia induced by post-training administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. Behavioral and Neural Biology, 56, 25-31.
- Castellano, C., Cestari, V., Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. (1993). Strain-dependent effects of post-training GABA receptor agonists and antagonists on memory storage in mice. Psychopharmacology, 11, 134-138.
- Chevalier, G. & Deniau, J. M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. Trends in Neurosciences, 13, 277-280.
- Chrobak, J. J. & Napier, T. C. (1992). Antagonism of GABAergic transmission within the septum disrupts working / episodic memory in the rat. Neuroscience, 47, 833-841.
- Chrobak, J. J., Stackman, R. R. & Walsh, T. J. (1989). Intraseptal administration of muscimol produces dose-dependent memory impairments in the rat. Behavioral and Neural Biology, 52, 357-369.
- Clark, J. A., Mezey, E., Lam, A. S. & Bonner, T. I. (2000). Distribution of the GABAB receptor subunit gb2 in rat CNS. Brain Research, 860, 41-52.
- Cobos-Zapim, G., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavéz, M., Quirarte, G. L., Roldán-Roldán, G., Díaz del Guante, M. A. & 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.
- Cohen, T., Kaplan, S., Kandel, E. & Hawkins, R. (1997). A simplified preparation for relating cellular events to behavior: mechanisms contributing to habituation, dishabituation, and sensitization of the aplysia gill-withdrawal reflex. The Journal of Neuroscience, 17, 2886-2899.
- Colby, C. L. & Olson, C. R. (1999). Spatial cognition. En: Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Robert, J.L. & Squire, L.R. (Eds.), Fundamental Neuroscience, (pp. 1363-1383). New York: Academic Press.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H. (1996). The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 7 ed. New York: Oxford, University Press.
- Cruz-Morales, S. E. (1992). Interacción de los sistemas colinérgico y gabaérgico en memoria. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. UNAM, México.
- Cruz-Morales, S. E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M. A., Quirarte, G. & 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.
- Curtis, D. R., Gynther, B. D., Beattie, D. T., Kerr, D. I. & Prager, R. H. (1988). Baclofen antagonism by 2-hydroxy-saclofen in the cat spinal cord. Neuroscience Letters, *92*, 97-101.
- DeBoer, P. & Westerink, B. H. (1994). GABAergic modulation of striatal cholinergic interneurons: an in vivo microdialysis study. Journal of Neurochemistry, *62*, 70-75.
- Decker, M.W. & McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. Synapse, *7*, 151-168.
- Deisz, R. A., Billard, J. M. & Zieglansberger, W. (1993). Pre and postsynaptic GABAB receptors of rat neocortical neurons differ in their pharmacological properties. Neuroscience Letters, *154*, 209-212.
- Deisz, R. A. (1997). Electrophysiology of GABAB receptors. En: Enna, S.J. & Bowery, N.G. (Eds), The GABA Receptors, 2a. ed., (pp. 157-207). New Jersey: Humana Press.
- De Long, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends in Neurosciences, *13*, 281-285.
- Descarries, L., Gisiger, V. & Steriade, M. (1997). Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. Progress in Neurobiology, *53*, 603-625.
- DeSousa, N. J., Beninger, R. J., Jhamandas, K. & Boegman, R. J. (1994). Stimulation of GABAB receptors in the basal forebrain selectively impairs working memory of rats in the double Y-maze. Brain Research, *641*, 29-38.
- Deutch, A. & Roth, R. (1999). Neurotransmitters. En: Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Robert, J. L. & Squire, L. R. (Eds.), Fundamental Neuroscience, (pp. 163-196). New York: Academic Press.
- Deutsch, J. A. (1971). The cholinergic synapse and the site of memory. Science, *174*, 788-794.
- Dews, P. B. (1958). Studies on behavior. IV. Stimulant actions of methamphetamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, *122*, 137-147.
- Dickinson-Anson, H. & McGaugh, J. L. (1997). Bicuculline administered into the amygdala after training blocks benzodiazepine-induced amnesia. Brain Research, *752*, 197-202.
- Di Figlia, M. (1990). Excitotoxic injury of the neostriatum: a model for Huntingtons disease. Trends in Neurosciences, *13*, 286-289.
- Divac, I., Enger, R. H. & Szwarcbart, M. K. (1967). Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. Journal of Comparative and Physiological Psychology, *63*, 184-190.
- Divac, I., Wirmark, R. & Gade, A. (1975). The prefrontal system. Brain Research, *3*, 169-175.
- Divac, I., Markowitsch, H. & Pritzel, M. (1978). Behavioral and anatomical consequences of small injections of kainic acid in the rat intrastriatum. Brain Research, *151*, 523-532.
- Domjan, M. (1998). Bases del aprendizaje y el condicionamiento. Traducción de Rosas Santos, J, M. España: Ed. La Pz de Torredonjimeno S.L.
- Douglas, R. J. & Martin, K. A. (1998). Neocortex. En: Shepherd, G.M. (Ed.) The Synaptic Organization of the Brain, 4a. ed., (pp. 389-438). New York: Oxford University Press.
- Dudchenko, P. & Sarter, M. (1991). GABAergic control of basal forebrain cholinergic neurons and memory. Behavioural Brain Research, *42*, 33-41.
- Dumne, P., & Hartley, L. R. (1986). Scopolamine and the control of attention in humans. Psychopharmacology, *89*, 94-97.
- Dunnet, S. (1999). Ivan Divac and the neostriatum as a cognitive structure. Brain Research Bulletin, *50*, 429-430.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. E. & Prado-Alcalá, R. A. (1990). Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning?. Brain Research Bulletin, *24*, 725-727.
- Duttar, P. & Nicoll, R. A. (1988). A physiological role for GABAB receptors in the central nervous system. Nature, *332*, 156-158.
- Eckenstein, F. P., Baughman, R. W. & Quin, J. (1988). An anatomical study of cholinergic innervation in rat cerebral cortex. Neuroscience, *25*, 457-474.
- Enna, S. J. & Bowery, N. G. (1997). The GABA receptors. New Jersey: Humana Press.
- Farkas, L. & Crowe, S. F. (2000). The role of the benzodiazepine-GABA system in the memory processes of the day-old chick. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *65*, 223-231.
- Farr, S. A., Flood, J. F. & Morley, J. E. (2000). The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic and

- glutamatergic receptor modulation on posttrial memory processing in the hippocampus. Neurobiology of Learning and Memory, *73*, 150-167.
- Faull, R. L., Waldvogel, H. J., Nicholson, L. F. & Synek, B. J. (1993). The distribution of GABA_A-benzodiazepine receptors in the basal ganglia in Huntingtons disease and in the quinolinic acid-lesioned rat. En: Arbutnott, G. W. & Emson, P. C. (Eds.). Chemical signaling in the basal ganglia. (pp. 105-123).
- Fibiger, H. C. & Lehmann, J. (1981). Anatomical organization of some cholinergic systems in the mammalian forebrain. En: Pepeu, G. & Ladinsky, H. (Eds), Cholinergic mechanism, (pp.663-672). New York: Plenum Press.
- Finch, D. M., Gigg, J., Tan, A.M. & Kosoyan, O. P. (1995). Neurophysiology and neuropharmacology of projections from entorhinal cortex to striatum in the rat. Brain Research, *670*, 133-147.
- Flicker, Ch., Serby, M. & Ferris, S. H. (1990). Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. Psychopharmacology, *100*, 243-25.
- Flood, J. F., Farr, S. A., Kayoko, U. & Morley, J. E. (1998). The pharmacology of post-trial memory processing in septum. European Journal of Pharmacology, *350*, 31-38
- Froestl, W., Mickel, S. J., Von Sprecher, G., Diel, P. J., Hall, M. L. Strub, D., Melillo, V. & Baumann. (1995). Phosphinic acid analogues of GABA. 2. selective orally active GABA_B antagonists. Journal Medical Chemistry, *17*, 3313-3331.
- Fromm, G. H., Shibuya, T., Nakata, M. & Terrence, C. F. (1990). Effects of D-Baclofen and L-Baclofen on the trigeminal nucleus. Neuropharmacology, *29*, 249-254.
- Fuster, J. M. (1997). Network memory. Trends in Neurosciences, *20*, 451-459.
- García-Saldivar, N. L. (2002). Efecto de agonistas y antagonistas GABAérgicos sobre la amnesia inducida por escopolamina en ratas sometidas a un condicionamiento de evitación pasiva en condiciones de bajo reforzamiento. México: Tesis para obtener el grado de Maestro en Farmacología Conductual. FES Iztacala, UNAM.
- Gasbarri, A., Introini-Collison, I. B., Packard, M. G., Pacitti, C. & McGaugh, J. L. (1993). Interaction of cholinergic-dopaminergic systems in the regulation of memory storage in aversively motivated learning tasks. Brain Research, *627*, 72-77.
- Gerfen, C. R. (1984). The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. Nature, *311*, 461-464.
- Gerfen, C. R. (1989). The neostriatal systems. Striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. Science, *246*, 385-388.
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J. & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. Science, *250*, 1492-1432.
- Getowa, D., Bowerly, N. G. & Spassov, V. (1997). Effects of GABA_B receptor antagonists on learning and memory retention in a rat model of absence epilepsy. European Journal of Pharmacology, *320*, 9-13.
- Getowa, D. & Bowerly, N. G. (1998). The modulatory effects of high affinity GABA_B receptor antagonists in an active avoidance learning paradigm in rats. Psychopharmacology *137*, 369-373.
- Giordano, M. & Prado-Alcalá, R. A. (1986). Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect to the negative reinforcer. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *24*, 905-909.
- Glynn, G. E. & Yamamoto, B. K. (1989). In vivo neurochemical and anatomical heterogeneity of the dopamine uptake system in the rat caudate putamen. Brain Research, *481*, 235-241.
- Gold, P.E. (1986). The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. Behavioral and Neural Biology, *46*, 87-98.
- Gold, P. E. & Zornetzer, S. F. (1983). The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. Behavioral and Neural Biology, 151-189.
- Goodman, L. & Gilman, A. (1996). The pharmacological basis of therapeutics 9a. ed. USA: McGraw Hill.
- Graf, P. & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of Experimental Psychology Learning and Memory Cognition, *11*, 501-518.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W. & Edley, S. M. (1979). Compartments in the striatum of the cat observed by the retrograde cell labeling. Experimental Brain Research, *34*, 189-195.

- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends in Neurosciences, *13*, 244-253.
- Groves, P. M., García-Munoz, M., Linder, J.C., Manley, M.S., Martone, M. E. & Young S. J. (1995). Elements of the intrinsic organization and information processing in the neostriatum. En: Houk, J. C., Davis, J. L. & Beiger, D. G. Models of information processing in the basal ganglia, (pp. 51-96). USA, Massachusetts, Institute of Technology.
- Gutiérrez, R. H., Gutiérrez, R., Ramírez-Trejo, L., Silva-Gandarias, R., Ormsby, Ch., Miranda, M. I. & Bermúdez-Rattoni, F. (1999). Redundant basal forebrain modulation in taste aversion memory formation. The Journal of Neuroscience, *19*, 7661-7669.
- Guyenet, P. G., Euvrad, C., Javoy, F., Herbet, A. & Glowinski, J. (1977). Regional differences in the sensitivity of cholinergic neurons to dopaminergic drugs and quipazine in the rat striatum. Brain Research, *136*, 487-500.
- Guyton, A. C. & Hall, V. E. (1997). Tratado de fisiología médica, 9a. ed., (pp. 609-629). México. Interamericana .
- Haberly, L. B. (1998). Olfactory cortex. En: Shepherd, G. M. (Ed.), The Synaptic Organization of the Brain, 4a. ed. (pp. 317-345). New York: Oxford University Press.
- Haroutunian, V., Barnes, E. & Davis, K. L. (1985). Cholinergic modulation of memory in rats. Psychopharmacology, *87*, 266-271.
- Hatfield, T., Spanis, C. & McGaugh, J. L. (1999). Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. Brain Research, *835*, 340-345.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. (pp. 39-78). New York: Wiley.
- Heimer, L., Zahm, D. S. & Alheid, G. F. (1995). Basal Ganglia. En Paxinos, G. (Ed), The Rat Nervous System, (pp. 579-418). New York: Academic Press.
- Hersch, S. M., Gutekunst, C. A., Rees, H. D., Heilman, C. J., Levey, A. I. (1994). Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. The Journal of Neuroscience, *14*, 3351-3363.
- Hilgard, E. R. & Marquis, D. G. (1940). Conditioning and learning. New York: Appleton
- Hiroshi, H. & Gallagher, J. P. (1988). Comparison of antagonism by phaclofen of baclofen induced hyperpolarizations and synaptically mediated late hyperpolarizing potentials recorded intracellularly from rat dorsolateral septal neurons. Neuroscience Letters, *86*, 77-81.
- Honig, W. K. (1980). Conducta operante, investigación y aplicaciones. México: Ed. Trillas.
- Ikarashi, Y., Yuzurihara, M., Takahashi, A., Ishimaru, H., Shiobara, T. & Maruyama, Y. (1998). Direct regulation of acetylcholine release by N-methyl-D-aspartic-acid receptors in rat striatum. Brain Research, *795*, 215-220.
- Ikarashi, Y., Yuzurihara, M., Takahashi, A., Ishimaru, H., Shiobara, T. & Maruyama, Y. (1999). Modulation of acetylcholine release via GABAA and GABAB receptors in rat striatum. Brain Research, *816*, 238-240.
- Iversen, S. D. (1997). Behavioural evaluation of cholinergic drugs. Life Sciences, *60*, 1145-1152.
- Iversen, L. L. & Rossor, M. N. (1984). Human learning and memory dysfunction: neurochemical changes in senile dementia. En: Lynch, G., McGaugh, J. L. & Wenverger, N. M. (Eds.), Neurobiology of Learning and Memory. New York: Guilford.
- Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states presents after training and at the time of testing. En Lynch, G., McGaugh, J. L. Y Wenverger, N. M. (Eds.), Neurobiology of Learning and Memory. New York: Guilford.
- Izquierdo, I. (1989). Different forms of post-training memory processing. Behavioral and Neural Biology, *51*, 171-202.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C. D., Huang, C. H., Walz, R., Wolfman, C. & Medina, J. H. (1990). Post-training down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amygdala modulated by endogenous benzodiazepines . Behavioral and Neural Biology, *54*, 27-43.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. C. & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in memory processing by the amygdala, medial septum and hippocampus of rats. Behavioral and Neural Biology, *58*, 16-25.
- Izquierdo, I. & Medina, J. (1997). Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. Neurobiology of Learning and Memory, *68*, 285-316.
- Jenden, D. J. (1997). Closing summary. Life Sciences, *60*, 1153-1159.
- Jerusalinsky, D., Quillfeldt, J. A., Walz, R., Da Silva, R. C., Bueno e Silva, M., Bianchin, M. Schmitz, P., Zanatta,

- M., Ruschel, A.C., Paczko, N., Medina, J. H. & Izquierdo, I. (1994). Effect of the infusion of the GABA-A receptor agonist, muscimol on the role of the entorhinal cortex, amygdala, and hippocampus in memory processes. Behavioral and Neural Biology, *61*, 132-138.
- Jiménez-Castellanos, J. & Graybiel, A. M. (1989). Compartmental origin of striatal efferent projections in the cat. Neuroscience, *32*, 297-321.
- Kailash, P., Bhatia, C. & Marsden, D. (1994). The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain, *117*, 859-876.
- Kandel, E. R., Schwartz, J.H. & Jessell, T. M. (1997). Neurociencia y Conducta. México: Prentice Hall.
- Kardos, J. (1999). Recent advances in GABA research. Neurochemistry International, *34*, 353-358.
- Kelleher, R. T. & Morse, W. H. (1968). Schedules using noxious stimuli. III. Responding maintained with response-produced electric shock. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, *11*, 819-838.
- Kemp, J. M. & Powell, T. P. S. (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopic. Philosophical Transactions B, *262*, 383-401.
- Kerr, D. I. B., Ong, J., Johnston, G. A., Abbenante, J. & Prager, R. H. (1988). 2-hydroxy-saclofen: an improved antagonist at central and peripheral GABA B receptors. Neuroscience Letters, *92*, 92-96.
- Kincade, A. E., Zheng, T. & Wilson, Ch. (1998). Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. The Journal of Neuroscience, *18*, 4722-4731.
- Kim, U., Sánchez-Vives, M. V. & McCormick, D. A. (1997). Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. Science, *278*, 130-34.
- Kirkby, R. J. & Kimble, D. P. (1968). Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. Experimental Neurology, *20*, 215, 227.
- Könnig, J. F. R. & Klippel, R. A. (1963). The rat brain : A stereotaxic atlas of the forebrain and loxes, parts of the brainstem. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Kumamoto, E. (1997). The pharmacology of amino-acid responses in septal neurons. Progress in Neurobiology, *52*, 197-259
- Krosgaard-Larsen, P., Frolund, B. & Ebert, B. (1997). GABAA receptor agonists, partial agonists, and antagonists. En: Erna, S. J. & Bowery, N. G. (Eds.). The GABA receptors. New Jersey: Humana Press.
- Kuner, R., Kohr, G., Grunewald, S., Eisenhardt, G., Bach, A. & Kornau, H. C. (1999). Role of heteromer formation in GABA sub B Receptor Function. Science, *283*, 5398, 74-77.
- Kuzienka, M., Car, H. & Wisniewsky, K. (1999). Baclofen and AIB-7 on learning and memory processes in rats chronically treated with ethanol. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *62*, 39-43.
- Kuriyama, K. & Ohmori, Y. (1990). Solubilization and partial purification of cerebral GABAB receptors. En: Bowery, N.G. (pp. 183-196). GABA-B receptors in mammalian function. New York: John Wiley & Sons.
- Lanza, M., Fassio, A., Gemignani, A., Bonanno, G. & Raiteri, M. (1993). CGP52432: a novel potent and selective GABAB autoreceptor antagonist in rat cerebral cortex. European Journal of Pharmacology, *237*, 191-195.
- Levi, G. & Raiteri, M. (1980). Mechanisms of GABA release and reuptake in presynaptic nerve endings. En: Montalcini, L. R. (Ed), Study on nerve cells, transmitters and behavior, (pp. 218-232). New York: Academic Press.
- Levine, R. R. (1995). Subtypes of muscarinic receptors. Life Sciences, *52*, 405-597.
- Li, H., Matsumoto, K., Tohda, M., Yamamoto, M. & Watanabe, H. (1997). NMDA antagonists potentiate scopolamine-induced amnesic effect. Behavioural Brain Research, *83*, 225-228.
- Loopuijt, L. D., Sebens, J.B. & Korf, J. (1987). A mosaic-like distribution of dopamine receptors in rat neostriatum and its relationship to striosomes. Brain Research, *405*, 405-408.
- Loopuijt, L. D. & Van Der Kooy, D. (1985). Organization of the striatum: collateralization of its efferent axons. Brain Research, *348*, 86-99.
- Lorente de Nó, R. (1938). Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. Journal of Neurophysiology, *1*, 207-244.
- Lovinger, D. M. & Tyler, E. (1996). Synaptic transmission and modulation in the neostriatum. International Review of Neurobiology, *59*, 77-111.
- Llinas, R. R. & Walton, K. D. (1998). Cerebellum. En: Shepherd G.M. & Koch Ch. (Eds.), The Synaptic Organization of the Brain, 4a. ed., (pp. 214-245). New York: Oxford University Press.
- Lynch, G., Granger, R. & Staubli, U. (1991). Long-term potentiation and the structure of memory. En: Abraham, W. C., Corballis, M. C. & White, K. G. (Eds.), Memory mechanisms. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates

- Marín, O., Smeets, W. & González, A. (1998). Evolution of the basal ganglia in tetrapods, a new perspective based on recent studies in amphibians. Trends in Neurosciences, *21*, 487-494.
- Martínez, J. L. (1985). Endogenous modulators of learning and memory. Psychopharmacology. New York: Academic Press.
- Mathivet, P., Bernasconi, R., Bittiger, H. & Marescaux, Ch. (1996). Regional differences of the inhibition of GABAB ligand binding by the GTP analogue Gpp (NH)p. Molecular Brain Research, *42*, 18-24.
- McDonald, R. L. & Olsen, R. W. (1994). GABAA receptor channels. Annual Review of Neuroscience, *17*, 569-602.
- McDonald, R. J. & White, N. M. (1994). Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. Behavioral and Neural Biology, *61*, 260-270.
- McGaugh, J. L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. Annual Review of Pharmacology, *13*, 229-241.
- McGaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. Annual Review of Neuroscience, *12*, 255-287.
- McGaugh, J. L. & Gold, P. E. (1989). Hormonal modulation of memory. En: Brush, R. & Levine, S. (Eds). Psychoendocrinology, (pp. 305-340). New York: Academic Press.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., Parent, M. B., Mesches, M. H., Coleman-Mesches, K. & Salinas J. A. (1995). Involvement of the amygdala in the regulation of memory storage. En McGaugh, J.L., Bermúdez-Rattoni, F. & Prado-Alcalá, R.A. (Eds.), Plasticity in the central nervous system learning and memory, (pp.17-39). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- McGaugh, J. L. & Cahill, L. (1997). Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. Behavioural Brain Research, *83*, 31-38.
- McGeorge, A. J. & Faull, R. L. (1987). The organization and collateralization of corticostriate neurones in the motor and sensory cortex of the rat brain. Brain Research, *423*, 318-324.
- McGeorge, A. J. & Faull, R. L. (1989). The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. Neuroscience, *29*, 503-537.
- McGurk, S. R., Levin, E. D. & Butcher, L. L. (1991). Impairment of radial-arm maze performance in rats following lesions involving the cholinergic medial pathway: reversal by arecoline and differential effects of muscarinic and nicotinic antagonists. Neuroscience, *44*, 137-147.
- McKearney, J. W. & Barret, J. E. (1985). Schedule-controlled behavior and the effects of drugs. En: Seiden, L.S. & Balster, R. L. (Eds.), Behavioral Pharmacology: the current status, (pp.1-59). New York: Alan Riss.
- McKim, W. A. (1986). Drugs and behavior. An introduction to behavioral pharmacology, (pp.1-49). New Jersey: Prentice Hall.
- Meneses, S., Galicia, O. & Brailowsky, S. (1993). Chronic infusions of GABA into the medial prefrontal cortex induce spatial alternation deficits in aged rats. Behavioural Brain Research, *57*, 1-7.
- Mink, J. (1999). Basal ganglia. En: Fundamental Neuroscience, (pp. 951-972). New York: Academic Press.
- Miñano, F. J., Meneres, S., M., Salinas, P. & Myers, R. D. (1992). GABAA receptors in the amygdala role in feeding in fasted and satiated rats. Brain Research, *586*, 104-110.
- Misgeld, U., Bijak, M. & Jarolimek, W. (1995). A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. Progress in Neurobiology, *46*, 423-462.
- Mondadori, C. & Classen, W. (1984). The effects of various antiepileptic drugs on E-shock-induced amnesia in mice: dissociability of effects on convulsions and effects on memory. Acta Neurologica Scandinavica *99*, 125-129.
- Mondadori, C., Jaekel, J. & Preiswerk, G. (1993). CGP36742: The first orally active GABAB blocker improves the cognitive performance of mice, rats, and rhesus monkeys. Behavioral and Neural Biology, *60*, 62-68.
- Mowrer, O. H. (1960). Learning Theory and behavior, New York: Wiley.
- Muir, J. L., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (1992). Disruptive effects of muscimol infused into the basal forebrain on conditional discrimination and visual attention: differential interactions with cholinergic mechanisms. Psychopharmacology, *107*, 541-550.
- Nabeshima, T., Noda, Y., Itoh, K. & Kameyama, T. (1988). Role of cholinergic and GABAergic neuronal systems

- in cycloheximide-induced amnesia in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *31*, 405-409.
- Nadel, L. & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Current Opinion in Neurobiology, *7*, 217-227.
- Nadel, L. & Moscovitch, M. (1998). Hippocampal contributions to cortical plasticity. Neuropharmacology *37*, 431-439.
- Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P. & LeDoux, J. E. (2001). Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. Learning & Memory, *8*, 156-163.
- Nakagawa, Y., Ishibashi, Y., Yoshii, T. & Tagashira, E. (1995). Muscimol induces state-dependent learning in Morris water maze task in rats. Brain Research, *681*, 126-130.
- Nakagawa, Y. & Takashima, T. (1997). The GABAB receptor antagonist CGP36742 attenuates the baclofen-and scopolamine-induced deficit in Morris water maze task in rats. Brain Research, *766*, 101-106.
- Neill, D. B. & Grossman, S.P. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, *71*, 811-817.
- Netto, C. A. & Izquierdo, I. (1985). On how passive is inhibitory avoidance. Behavioral and Neural Biology, *43*, 327-330.
- Ogasawara, T., Itoh, Y., Tamura, M., Mushiroi, T., Ukai, Y., Kiese, M. & Kimura, K. (1999). Involvement of cholinergic and gabaergic disruption by NS-105, a cognition enhancer. Pharmacology Biochemistry and Behavior, *64*, 41-52.
- Olianas, M. C. (1996). Rat striatal muscarinic receptors coupled to the inhibition of adenylyl cyclase activity potent block by the selective M4 ligand muscarinic toxin 3 (MT3). British Journal of Pharmacology, *118*, 283-288.
- Ortega, A., Diaz del Guante, M. A., Prado-Alcalá, R. A. & Alemán, V. (1996). Changes in rat brain muscarinic receptors after inhibitory avoidance learning. Life Sciences, *58*, 799-809.
- Ottersen, O. P. & Storm-Mathisen, J. (1984). Glutamate- and GABA-containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. The Journal of Comparative Neurology, *229*, 374-392.
- Overton, D. A. (1991). Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. Behavioural Pharmacology, *2*, 253-264.
- Packard, M. G., Hirsh, R. & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. The Journal of Neuroscience, *9*, 1465-1472.
- Packard, M. G. & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. Neurobiology of Learning and Memory, *65*, 65-72.
- Packard, M. G. & Cahill, L. (2001). Affective modulation of multiple memory systems. Current Opinion in Neurobiology, *11*, 752-756.
- Packard, M. G., Vecchioli, S. F., Schroeder, J. P. & Gasbarri, A. (2001). Task-dependent role for dorsal striatum metabotropic glutamate receptors in memory. Learning & Memory, *8*, 96-103.
- Parent, A. A., Csonka, C. & Etienne, P. (1984). The occurrence of large acetylcholinesterase-containing neurons in human neostriatum as disclosed in normal and Alzheimer-diseased brains. Brain Research, *29*, 154-158.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. Trends in Neurosciences, *13*, 254-258.
- Paredes, R. G. & Agmo, A. (1991). GABA and behavior: the role of receptor subtypes. Neuroscience & Behavioral Reviews, *16*, 1-26.
- Patterson, T. A., Gilbert, D. B. & Rose, S. P. R. (1990). Pre- and post-training lesions of the intermediate medial hyperstriatum ventrale and passive avoidance learning in the chick. Experimental Brain Research, *80*, 189-195.
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned reflexes, London, Clarendon Press.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1996) The rat brain in stereotaxic coordinates. 3a. ed. USA: Academic Press.
- Pfister, M., Boit, F., Huston, J. P. & Schwarting, R. K. (1994). Different effects of scopolamine on extracellular acetylcholine levels in neostriatum and nucleus accumbens measured in vivo: possible interaction with aversive stimulation. Journal of Neural Transmission, *97*, 13-25.
- Prado-Alcalá, R. A., Grinberg, Z. J., Arditti, Z. L., García, M. M., Prieto, H. G. & Brust-Carmona, H. (1975). Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. Physiology & Behavior, *15*, 183-187.

- Prado-Alcalá, R. A. & Cobos, Z. G. (1977). Learning deficits induce by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. Brain Research, 138, 190-196.
- Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D. N. & Bacha, G. (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, R. A., Maldonado, M. & Vázquez-Ning, G. (1979). Caudate nucleus lesions and passive avoidance a quantitative study, Boletín de Estudios Médicos y Biológicos, UNAM, 30, 211-215.
- Prado-Alcalá, R. A., Cruz-Morales, S. E. & López-Miro, F. A. (1980). Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. Neuroscience Letters, 18, 339-345.
- Prado-Alcalá, R. A. (1985). Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? Life Sciences, 37, 2135-2142.
- Premack, D. (1971). Catching up with common sense or two sides of a generalization: reinforcement and punishment. En: Glaser, R. (ed.) The Nature of Reinforcement, (pp. 121-150). New York: Academic Press.
- Quirarte, S., Buckland, C., Gray, J. A., McNaughton, N. & Mellanby, J. (1985). The effects of compounds related to gamma-aminobutyrate and benzodiazepine receptors on behavioural responses to anxiogenic stimuli in the rat choice behaviour in the T-maze. Psychopharmacology, 85, 244-251.
- Quirarte, L. G., Cruz-Morales, S. E., Díaz del Guante, A. M., García, M. & Prado-Alcalá, A. R. (1993). Protective effects on under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. Brain Research Bulletin, 32, 521-524.
- Rada, P. V., Mark, G. P. & Hoebel, B. G. (1993). In vivo modulation of acetylcholine in the nucleus accumbens of freely moving rats: II inhibition by γ -aminobutyric acid. Brain Research, 619, 105-110.
- Riedel, A., Hartig, W., Frischy, J. M., Bruckner, G., Seifert, U. & Brauer, K. (1998). Comparison of the rat dorsal and ventral striatopallidal system, a study using the GABAA-receptor α 1-subunit and parvalbumin immunolabeling. Experimental Brain Research, 121, 215-221.
- Riedel, G. & Micheau, J. (2001). Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 25, 835-853.
- Roberts, E. (1980). γ -Aminobutyric Acid (GABA): a major inhibitory transmitter in the vertebrate nervous system. En: Levi, M., R. (Ed.), Study on nerve cells, transmitters and behavior, (pp. 163-207). New York: Academic Press.
- Rodríguez, P. J., Labandeira, G. J. L., Muñoz, a. & Caruncho, H., J. (2000). Morphology and neurochemistry of two striatal neuronal subtypes expressing the GABAA receptor α 3-subunit in the rat. Brain Research, 876, 124-130.
- Roy, J. E. (1977). Mecanismos de la memoria. México: Trillas.
- Salado-Castillo, R., Díaz del Guante, M. A., Alvarado, R., Quirarte, G. & Prado-Alcalá, R. A. (1996) Effects of regional GABAergic blockade of the striatum on memory consolidation. Neurobiology of Learning and Memory, 66.
- Salinas, J. A. & McGaugh, J. L. (1995). Muscimol induces retrograde amnesia for changes in reward magnitude. Neurobiology of learning and memory, 63, 277-285.
- Salinas, J. A., Parent, M. B. & McGaugh, J. L. (1996). Ibotenic acid lesions of the amygdala basolateral complex or central nucleus differentially effect the response to reductions in reward. Brain Research, 742, 283-293.
- Sargent, P. (1993). The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Annual Review of Neuroscience, 16, 403-443.
- Sarter, M., Bruno, J. P. & Dudchenko, P. (1990). Activating the damaged basal forebrain cholinergic system: tonic stimulation versus signal amplification. Psychopharmacology, 101, 1017.
- Scatton, B. & Bartholini, G. (1981). GABA-acetylcholine interaction in the rat striatum. En: Pepeu, G. & Ladinsky, D. (Eds.), Cholinergic mechanism, (pp. 771-779). New York: Plenum Press.
- Scatton, B. (1987). Excitatory amino acid and GABA influence on rat striatal cholinergic transmission. En: Sandler, M. (Ed.), Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia, (pp. 121-131). New York: Raven Press.
- Schafe, G. E., Thiele, T. E. & Bernstein, I. L. (1998). Conditioning method dramatically alter the role of amygdala in taste aversion learning. Learning & Memory, 5, 481-492.
- Scheel-Krueger, J. (1985). New aspects on the functional role of acetylcholine in the basal ganglia interactions with other neurotransmitters. En: Singh, M. N., Lay, H. & Warburton, H. I. (Eds.), Central Cholinergic Mechanisms

- and Adaptative Dysfunctions, (pp. 105-140). New York: Plenum Press.
- Scheel-Krueger, J. (1986). Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum, 73, 9-54.
- Schmitt, U., Luddens, H. & Hiemke, Ch. (2001). Behavioral analysis indicates benzodiazepine-tolerance mediated by the benzodiazepine binding-site at the GABAA receptor. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 25, 1145-1160.
- Schwartz, M. (1978). Physiological psychology. USA: Prentice Hall.
- Setlow, B. & McGaugh, J. L. (1999). Involvement of the posteroventral caudate-putamen in memory consolidation in the Morris water maze. Neurobiology of Learning and Memory, 71, 240-247.
- Selden, N. R., Gitelman, D. R., Salamon-Murayama, N., Parrish, T. B. & Mesulam, M. M. (1998). Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. Brain, 121, 2249-2257.
- Shepherd, G. M. & Koch, Ch. (1998). Introduction to synaptic circuits. En: Shepherd G.M. (Ed.), The Synaptic Organization of the Brain 4a. ed., (pp. 1-36). New York: Oxford University Press.
- Sidel, E. S., Tilson, H. A., McLamb, R. L., Wilson, W. A. & Swartzwelder, H. S. (1988). Potential interactions between GABAB and cholinergic systems: baclofen augments scopolamine-induced performance deficits in the eight-arm radial maze. Psychopharmacology (Berl), 96, 116-120.
- Skinner, James C. (1975). Neurociencia. Manual de Laboratorio. México: Trillas.
- Smith, C. U. (2002). Elements of Molecular Neurobiology. (pp. 366-386). USA: John Wiley & Sons.
- Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E. & Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience, 86, 353-387.
- Squire, L. R. (1987). Memory and Brain. Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L. R. & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. Current Opinion in Neurobiology, 5, 169-177.
- Squire, L. R. & Knowlton, B. (1993). The structure and organization of memory. Annual Review of Psychology, 44, 453-495.
- Stackman, R. W. & Walsh, T. J. (1992). Chlordiazepoxide induced working memory impairments: site-specificity and reversal by flumazenil. Behavioral and Neural Biology, 57, 233-243.
- Stackman, R. W. & Walsh, T. J. (1994). Baclofen produces dose-related working memory impairments after intraseptal injection. Behavioral and Neural Biology, 61, 181-185.
- Staubli, U., Faraday, R. & Lynch, G. (1985). Pharmacological dissociation of memory: anisomycin, a protein synthesis inhibitor, and leupeptin, a protease inhibitor, block different learning tasks. Behavioral and Neural Biology, 43, 287-297.
- Sugita, S. (1991). Distinct muscarinic receptors inhibit release of GABA and excitatory amino acids in mammalian brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88, 2608-2611.
- Swartzwelder, H. S., Tilson, H. A., McLamb, R. L. & Wilson, W. A. (1987). Psychopharmacology, 92, 398-401.
- Tarpy, R. M. (1978). Principios Básicos del Aprendizaje. Madrid España: Debate.
- Thompson, R. F. (1993). Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. Annual Review of Neuroscience, 6, 447-491.
- Thompson, R. F. & Tracy, J. A. (1995). Cerebellar localization of a memory trace. En: McGaugh, J. L., Bermúdez-Rattoni, F. y Prado-Alcalá, R. A. (Eds.), Plasticity in the central nervous system. Learning and Memory, (pp. 107-127). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Tomaz, C., Dickinson-Anson, H. & McGaugh, J. L. (1991). Amygdala lesions block the amnesic effects of diazepam. Brain Research, 568, 85-91.
- Tomaz, C., Dickinson-Anson, H., McGaugh, J. L., Souza-Silva, M. A., Viana, M. B. & Graeff, F. G. (1993). Localization in the amygdala of the amnesic action of diazepam on emotional memory. Brain Research, 58, 99-105.
- Trojnar, W. & Klejbor, I. (1999). Facilitatory effect of unilateral lesion of the ventral tegmental area on locomotor response to stimulation of the contralateral ventral tegmental area: involvement of GABAergic transmission. Brain Research, 842, 419-430.
- Thorndike, E. L. (1932). The fundamentals of learning, Teachers

- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic, mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiologica Scandinavica, 367 (Suppl. 1), 1-47.
- Veloz-Gómez, L. (1999). Interacción colinérgica y GABAérgica en una tarea de evitación inhibitoria entrenada con bajas intensidades. México: Tesis para obtener el grado de Licenciado en Psicología. ENEP Iztacala, UNAM.
- Verhave, T. (1963). The effect of methamphetamine on operant level and avoidance behavior. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1, 207-219.
- Waddingto, J. L. & Olley, J. E. (1977). Dissociation of the anti-punishment activities of chlordiazepoxide and atropine using two heterogeneous passive avoidance tasks. Psychopharmacology, 52, 93-96.
- Waldvogel, H., J., Billington, A., White, J. H., Emsen, P. C. & Faull, R. L. (2004). Comparative cellular distribution of GABAA and GABAB receptors in the human basal ganglia: Immunohistochemical colocalization of the $\alpha 1$ subunit of the GABAA receptor, and the GABABR1 and GABABR2 receptor subunits. The Journal of Comparative Neurology, 470, 339-356.
- Wallenstein, G. V. & Vago, D. R. (2001). Intrahippocampal scopolamine impairs both acquisition and consolidation of contextual fear conditioning. Neurobiology of Learning and Memory, 75, 245-252.
- Watling, K. J., Kebabian, J. W. & Neumeier, J. L. (1995). The RBI handbook of receptor classification and signal transduction.
- Webster, W. G. (1975). Principles of research methodology in physiological psychology. USA: Harper & Row.
- Wickens, J. R. & Oorschot, D. E. (2000). Neural dynamics and surround inhibition in the neostriatum: a possible connection. Brain Dynamics and the Striatal Complex, New Zealand.
- Wilson, Ch. (1998). Basal Ganglia. En: Shepherd, G.M. & Koch, Ch. (Eds.). The synaptic organization of the brain 4a. ed., (pp. 279-316). Oxford: Oxford University Press.
- White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology, 7, 164-169.
- Whitehouse, P. J., Price, L. D., Struble, G. R., Clark, J. T., Coyle, T. J. & DeLong, R. M. (1982). Alzheimer disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science, 215, 1237-1239.
- Woolf, N. J. (1998). A structural basis for memory storage in mammals. Progress in Neurobiology, 55, 59-77.
- Woolf, N. J. & Butcher, L. L. (1985). Cholinergic systems in the rat brain: II. Projections to the interpeduncular nucleus. Brain Research Bulletin, 14, 63-83.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J. & Glickstein, M. (1985). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit: II. Lesions of the cerebellar cortex. Experimental Brain Research, 60, 99-113.
- Zarrindast, M. R., Bakhsha, A., Rostami, P. & Shafaghi, B. (2002). Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. Journal of Psychopharmacology, 16, 313-319.
- Zarrindast, M. R., Lahiji, P., Shafaghi, B. & Sadegh, M. (1998). Effects of GABAergic drugs on physostigmine-induced improvement in memory acquisition of passive avoidance learning in mice. General Pharmacology, 31, 81-86.
- Zarrindast, M. R., Khodjastehfar, E., Oryan, S. & Torkaman-Boutorabi, A. (2001). Baclofen-impairment of memory retention in rats: possible interaction with adrenoceptor mechanisms. European Journal of Pharmacology, 411, 283-288.
- Zerbib, R. & Laborit, H. (1990). Chronic stress and memory: Implication of the central cholinergic system. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 36, 897-900.
- Zigmond, M. J., Abercrombie, E. D., Berger, T. W., Grace, A. A. & Stricker, E. M. (1990). Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. Trends in Neurosciences, 13, 290-296.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1990). The neuropsychology of memory. Parallel findings in humans and human primates. Annals of the New York Academy, 608, 434-456.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. Annual Review of Neuroscience, 16, 547-563.