



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**POSIBLE PARTICIPACIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES
ESTRIATALES EN LA MEMORIA**

T E S I S

QUE PARA OPTAR AL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

La M. en C. ANDREA CRISTINA MEDINA FRAGOSO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. GINA LORENA QUIRARTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi reconocimiento a las siguientes instituciones y personas, por el apoyo que me brindaron en la realización de la presente tesis:

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM-UAQ.

Unidad de Análisis de Imágenes, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM-UAQ.

Biblioteca, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM-UAQ.

Bioterio, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM-UAQ.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Beca No. 118224).

Dirección General de Estudios de Posgrado (Beca complemento, No. de cuenta 8936461-5).

Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado, 2003. Clave del proyecto 202382, PAEP-UNAM.

Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, PAPIIT (IX22704 y IN208803).

Proyecto Conacyt 46754Q.

Proyecto UC-MEXUS Conacyt CN-06-77.

A la M.V.Z. Norma Serafín López, por su valioso apoyo en la edición de las referencias.

Al Sr. Ángel Méndez Olalde, por su apoyo en el cuidado de las ratas.

Al M.V.Z. José Martín García Servín, por el suministro de animales requeridos para el desarrollo de los experimentos.

A la Mtra. Leonor Casanova Rico y a la Psic. Ma. del Carmen Vázquez Rodríguez por su disposición y apoyo en todos los trámites realizados en el doctorado.

A la Lic. Ma. del Pilar Galarza Barrios y a todo el personal de la biblioteca, por su gran apoyo en el material bibliográfico revisado.

Al I.S.C. Omar González Hernández por su apoyo en los sistemas de cómputo.

Al M. en C. Leopoldo González Santos y a la Ing. Nidia E. Ríos Hernández, por su apoyo y asesorías en la captura de las fotografías y en la realización de las figuras.

A la Dra. Gina L. Quirarte por sus grandes aportaciones durante el transcurso del proyecto, por haberme acompañado en esta larga travesía sin perder la fé en alcanzar este objetivo y por esas valiosas tardes de retroalimentación.

Al Dr. Roberto A. Prado Alcalá por compartir su valiosa experiencia durante la realización de este trabajo, por sus valiosas aportaciones a través de sus críticas y comentarios.

Al comité tutorial formado por el Dr. Marco Antonio Sánchez Ramos, la Dra. Ma. Teresa Morales Guzman, el Dr. Roberto A. Prado Alcalá y mi tutora Gina L. Quirarte, quienes con sus valiosos y oportunos comentarios enriquecieron este trabajo.

A los sinodales por su valiosa revisión y retroalimentación en la tesis: Dra. Sofía Y. Díaz Miranda, Dra. Maricela Luna Muñoz, Dra. Selva L. Rivas Arancibia, Dra. Carolina Escobar Briones, Dra. Gabriela Morali de la Brena y al Dr. Manuel Salas Alvarado.

Al director del Instituto de Neurobiología, UNAM, Dr. Carlos Arámburo de la Hoz por su paciencia y confianza en mí.

A mi esposo e hija que me aman y que toleraron todos los momentos que invertí en este proyecto privándolos de mi presencia.

A mis padres (Lilia y Victor), mis suegros (Lorenia y Ramón), mis hermanas (Liliana y Belem) que siempre me alentaron para culminar este trabajo.

A todos mis compañeros que compartieron sus enseñanzas y gratos momentos de convivencia: Héctor, Laura, Juan, Icnelia, Norma, Eileen, Arnulfo, Mara, César, Oscar, Normita, Vero y Teresita.

A Dios por darme vida y salud para culminar un proyecto más.

Dedicado a mi pequeña Andrea

*Hablando con un libro sabio
formulé mi gran duda
a la cual mi mente había permanecido muda,
¡y partió de mi labio!
¿Qué es el humano?,
me he preguntado mil veces,
más siempre en vano.
Y contestó sin vacilación,
¿Un revoltijo de huesos y carne?
Quizá el corazón que agita en su adentro
sea el misterioso e inmenso portento
que palpita, se mueve, que arde...
Acaso el cerebro, don mágico que ha plasmado
en la historia del misterioso universo
a este ser, poco a poco, verso a verso
y que lo ha de enigmáticas maravillas colmado
...Más tan sólo eso,
¿tan sólo una máquina perfecta e increíble?,
sería tan oscuro, sería tan risible
y perdería su majestuosidad, lo inmenso.
No sólo el corazón palpita y no sólo el pensar existe,
no sólo el humano es carne y tendones
sino que en él se forman mil canciones,
canciones que lo hacen conocer el bien y el mal y entender su contraste,
que lo hacen encontrar el placer de vivir un día más,
tener consigo la más maravillosa hada, la esperanza,
y una vez inclinada la balanza,
entender que su existencia es una estrella fugaz,
una estrella que no desaparecerá en el universo,
que no se perderá en la nada,
por el contrario irá a una dimensión más preciada
y no quedará oyendo su propio silencio.
Y añadí: más mi pregunta no ha sido resuelta,
a lo que él afirmó,- tan sólo porque no tiene respuesta...
... Y continuó mi incansable acoso,
y él contestó: ¡pregúntale al Todo Poderoso!*

Sergio Godínez

'Memory is ...neither perception or conception, but a state or affection of one of these, conditioned by lapse of time. As already observed, there is no such thing as memory of the present while present, for the present is object only of perception and the future of expectation, but the object of memory is the past'

ARISTÓTELES, 350 a.C.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES GENERALES	5
II.1. Conceptos básicos sobre el aprendizaje y la memoria.....	5
II.2. Estriado.....	10
II.2.1. Anatomía y fisiología.....	10
II.2.2. Filogenia y ontogenia.....	11
II.2.3. Citología.....	14
II.2.4. Aferencias.....	16
II.2.5. Eferencias.....	19
II.2.6. Receptores a glucocorticoides.....	23
II.3. Participación del estriado en los procesos de aprendizaje y memoria.....	26
II.4. Participación de los glucocorticoides en los procesos de aprendizaje y memoria.....	32
III. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	43
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
V. PRIMERA PARTE EXPERIMENTAL	49
V.1. Hipótesis.....	49
V.2. Objetivos.....	49
VI. MATERIAL Y MÉTODO	50
VI.1. Sujetos.....	50
VI.2. Cirugía.....	50
VI.3. Manipulación.....	51
VI.4. Aparatos.....	52
VI.5. Tarea de evitación inhibitoria.....	52
VI.6. Grupos y tratamientos.....	53
VI.6.1. Experimento I.....	53
VI.6.2. Experimento II.....	53
VI.6.3. Experimento III.....	54
VI.6.4. Experimento IV.....	54
VI.7. Inyección de sustancias.....	54
VI.8. Verificación de la ubicación de las cánulas.....	54

VI.9. Análisis Estadístico.....	55
VII. RESULTADOS.....	56
VII.1. Verificación de la ubicación de las cánulas.....	56
VII.2. Resultados Conductuales.....	58
VII.2.1. Experimento I.....	58
VII.2.2. Experimento II.....	60
VII.2.3. Experimento III.....	62
VII.2.4. Experimento IV.....	65
VIII. SEGUNDA PARTE EXPERIMENTAL.....	68
VIII.1. Hipótesis.....	69
VIII.2. Objetivo.....	69
IX. MATERIAL Y MÉTODO.....	70
IX.1. Tarea de evitación inhibitoria modificada.....	70
IX.2. Grupos y Tratamientos.....	70
IX.2.1. Experimento I.....	70
IX.2.2. Experimento II.....	71
IX.2.3. Experimento III.....	71
X. RESULTADOS.....	72
X.1. Verificación de la ubicación de las cánulas.....	72
X.2. Resultados Conductuales.....	73
X.2.1. Experimento I.....	73
X.2.2. Experimento II.....	74
X.2.3. Experimento III.....	75
XI. DISCUSIÓN.....	77
XII. CONCLUSIONES.....	88
XIII. REFERENCIAS.....	90
XIV. ANEXO.....	112

RESUMEN

Una línea de investigación importante en el campo de la neurobiología de la memoria es la del estudio de la participación de las hormonas corticoadrenales en la memoria. Cuando sujetos son entrenados en tareas motivadas aversivamente se produce una respuesta de estrés, la cual provoca, entre otras respuestas fisiológicas, liberación masiva de corticosteroides en la sangre. Se ha mostrado que la activación de los receptores a glucocorticoides localizados en la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, facilita la memoria. Por otra parte, se sabe que el estriado es una estructura cerebral importante para este proceso cognitivo y también se ha mostrado que contiene receptores a glucocorticoides, aunque se ignora si éstos participan en funciones cognitivas.

Este trabajo consta de dos partes: la primera tuvo como objetivo determinar si los glucocorticoides en el estriado participan en el proceso de consolidación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria y la segunda, tuvo como objetivo determinar si los receptores a glucocorticoides estriatales participan en la formación de la memoria de contexto o en la formación de la memoria de la estimulación nociceptiva, empleando una tarea de evitación inhibitoria modificada.

Se utilizaron ratas macho Wistar con cánulas implantadas bilateralmente en el estriado anterodorsal. En la primera parte, se hicieron cuatro experimentos: en el primero se determinó la intensidad de choque eléctrico suficiente para que las ratas aprendieran la tarea de evitación inhibitoria; en el segundo las ratas fueron entrenadas e inmediatamente después se les administró una de varias dosis de corticosterona (CORT); en el tercero se les administró, a diferentes tiempos después del entrenamiento, la dosis de CORT que produjo un efecto de facilitación en la memoria en el segundo experimento; y en el cuarto experimento, se les administró RU38486 (antagonista de receptores a glucocorticoides) para bloquear el efecto de facilitación. En todos los experimentos los tratamientos fueron administrados a través de las cánulas y la memoria fue medida 48 h después del entrenamiento.

En la segunda parte se realizaron tres experimentos: en el primero se determinó la intensidad de choque eléctrico suficiente para que las ratas aprendieran la tarea de evitación inhibitoria modificada; en el segundo se les administró CORT inmediatamente después del componente de contexto; y en el tercero se les administró CORT inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva. Los resultados indican que existe un efecto de facilitación de la memoria inducido por la activación de los receptores a glucocorticoides estriatales mediante la administración de CORT, y que este efecto es dependiente del momento de la administración y de la dosis. El RU38486 bloqueó los efectos de facilitación de la memoria producidos por CORT. No se encontraron efectos de la CORT en el estriado sobre los componentes de contexto y de estimulación aversiva de la tarea de evitación inhibitoria modificada.

Los hallazgos sugieren que la activación de los receptores a glucocorticoides estriatales es importante para la formación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.

ABSTRACT

An important line of research in the field of the neurobiology of memory is the study of the involvement of corticoadrenal hormones in memory. When animals are trained in aversively motivated tasks a stress response is produced, which provokes, among other physiological responses, a massive release of corticosteroids into the blood. It has been shown that activation of glucocorticoid receptors in the amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex, facilitates memory. On the other hand, it is known that the striatum is importantly engaged in this cognitive process, and it has also been demonstrated that it contains glucocorticoid receptors, although their possible contribution to cognition has not been studied.

The present work consists of two parts: the aim of the first one was to determine whether striatal glucocorticoids participate in memory consolidation of inhibitory avoidance learning; the second part aimed at determining if striatal glucocorticoid receptors are involved in the formation of contextual memory or in the formation of memory of aversive stimulation, using a modified inhibitory avoidance task.

Male Wistar rats, fixed with bilateral cannulae in the anterodorsal striatum, served as experimental subjects. Four experiments were conducted in the first part of the study; in the first experiment the intensity of foot-shock sufficient for inhibitory avoidance learning was determined. In the rest of the experiments, treatments were administered through the implanted cannulae. In the second experiment one of several doses of corticosterone (CORT) was administered immediately after training, to independent groups of rats. In the third one, the optimal dose to improve memory (determined in the second experiment) was administered at different intervals after training. In the last experiment, RU38486 (an antagonist of glucocorticoid receptors) was administered to block the facilitating effect of CORT.

In the second part of this work, three experiments were performed: in the first one the intensity of foot-shock sufficient to learn the modified inhibitory avoidance task was determined; in the second one, CORT was administered immediately after exposing the animals to the context; in the third experiment CORT was administered immediately after exposing the animals to the aversive stimulation. Memory was measured 48 h after training.

The results indicate that activation of striatal glucocorticoid receptors, produced by CORT administration, facilitate memory. This effect is both dose- and time-dependent. RU38486 blocked the facilitation of memory produced by CORT. No effects of intrastriatal injections of CORT on the components of the modified inhibitory avoidance task were found

In conclusion, these data suggest that striatal glucocorticoid receptors activation is important for the memory of inhibitory avoidance task.

I. INTRODUCCIÓN

El interés científico por entender el origen y el desarrollo de las habilidades cognitivas del ser humano ha generado una gran diversidad de aproximaciones para su estudio que parten desde las bases moleculares hasta la conducta, tanto simple como compleja.

Los primeros reportes acerca de estos fenómenos psicológicos fueron producto de las observaciones sistemáticas de la conducta, de los cambios detectados en la anatomía cerebral (frenología) y de las propuestas postuladas con respecto a los fenómenos fisiológicos. A finales del siglo XIX con el empleo de modelos animales se desarrollaron diversas técnicas y diseños experimentales que permitieron indagar más sobre los fenómenos fisiológicos que ocurren en el sistema nervioso.

Un ejemplo claro lo encontramos con el estudio de los procesos del aprendizaje y la memoria. Desde la época de los griegos hubo el interés por conocer estos procesos y de perfeccionarlos; así admiraron y honraron a los poetas, a los intelectuales y a los teólogos porque poseían la virtud de memorizar largos pasajes; Caruthers, 1990 (citado por Finger, 1994) pensaba que la buena memoria era un signo de perfección moral. Antes del siglo XIX los estudiosos interesados en el tema, como Burnham (1888) y Locke (1690) (citados por Finger, 1994), se enfocaron en entender cómo la información, a través de mecanismos de asociación de las ideas o de asociación de la información en general (apoyada en leyes de contigüidad, similitud y contraste, según Aristóteles) era almacenada en un sitio específico del cerebro.

En el siglo XIX, la memoria es estudiada sistemáticamente por primera vez bajo un esquema científico, un ejemplo son los trabajos pioneros de Ebbinghaus, 1885 (citado por Finger, 1994), quien con su paradigma de 2300 sílabas sin sentido midió la adquisición, el recuerdo y el reconocimiento de la información aprendida, variando factores como la cantidad de material a ser aprendido, el número de repeticiones y el intervalo entre la exposición de la sílaba y el recuerdo.

Más adelante, Franz y Lashley, 1917 (citado por Finger, 1994) fueron los primeros en usar los nuevos métodos conductuales de la psicología experimental generados por Thorndike (1898) (citado por Finger, 1994), para evaluar los efectos de

las lesiones cerebrales sobre el aprendizaje y la memoria. Franz y Lashley reportaron que al menos en la corteza cerebral no se encuentra localizada la memoria y que al cortar las conexiones entre las diferentes áreas cerebrales los animales seguían presentando una ejecución correcta

Uno de los primeros trabajos que dio pie a la teoría de sistemas múltiples de memoria fue el estudio llevado a cabo por Scoville y Milner (1957), en el que a un paciente (llamado por sus siglas H.M.) se le extirpó parte del hipocampo y del lóbulo temporal como tratamiento para remover los síntomas epilépticos que padecía; la consecuencia fue una reducción en los síntomas, pero perdió la capacidad de almacenar memorias de tipo declarativo; mientras que la capacidad de formar memorias de tipo procedimiento no fueron afectadas (Kandel, 2006).

En los dos últimos siglos se han realizado investigaciones encaminadas a descubrir los mecanismos neurobiológicos involucrados en estos procesos y a determinar las estructuras cerebrales que participan en su establecimiento.

Por ejemplo, los estudios que han apuntado a la acetilcolina como un mediador químico íntimamente relacionado con estos procesos, han mostrado que si se antagoniza este sistema se presenta un cuadro amnésico; mientras que si se incrementa el tono colinérgico se mejora la memoria (Bammer, 1982; Chang y Gold, 2003a; Gold, 2003; Power, Vazdarjanova y McGaugh, 2003; Prado-Alcalá, Fernández-Ruíz y Quirarte, 1993; Pych, Chang, Colon-Rivera y Gold, 2005; Ragozzino, 2003; Warburton y Wesnes, 1984). Con estos estudios se infirió que algunas estructuras cerebrales cuyas neuronas producen acetilcolina o reciben aferencias colinérgicas deben estar involucradas en el proceso de memoria.

Una de las estructuras que sintetiza y libera acetilcolina es el estriado. Como era de esperarse, el bloqueo de receptores colinérgicos en esta estructura produce amnesia (Kitabatake, Hikida, Watanabe, Pastan y Nakanishi, 2003; Legault, Smith y Beninger, 2006; Prado-Alcalá et al., 1993) y la administración de oxotremorina, un agonista colinérgico, produce facilitación en la memoria de la tarea de evitación inhibitoria (Packard, Introini-Collison y McGaugh, 1996). En otras estructuras, empleando la tarea de evitación inhibitoria modificada (que permite dissociar los componentes de contexto y de estimulación), se demostró que la administración de

oxotremorina en la corteza del cíngulo anterior rostral produce una mejoría en la memoria cuando es administrada inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva (choque eléctrico); mientras que la administración de este fármaco en el hipocampo inmediatamente después del componente de contexto (caja de entrenamiento) produjo los mismos efectos de facilitación (Malin y McGaugh, 2006).

Otros estudios se han enfocado en el análisis de los efectos emocionales que surgen durante el entrenamiento de una tarea que tiene que ser aprendida y después recordada (en la que generalmente se emplea un estímulo aversivo); así nació el interés por el estudio de la participación hormonal. de Wied (1964) quien fue uno de los primeros en sugerir que las hormonas participan en los mecanismos del aprendizaje y de la memoria. Hay varios reportes en los que se ha descrito que las hormonas que participan en estos procesos son la adrenalina, la noradrenalina, la oxitocina, la vasopresina, la sustancia P, varios péptidos opioides, como las endorfinas y las encefalinas, los estrógenos, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y los corticosteroides (Beatty, Beatty, Bowman y Gilchrist, 1970; Bohus y de Kloet, 1981; Joëls, Pu, Wiegert, Oitzl y Krugers, 2006; Martínez, Jensen, Messing, Rigter y McGaugh, 1981; McEwen, de Kloet y Rostene, 1986; Quirarte et al., 2004; Roozendaal, 2003).

Gold y McGaugh (1977) postularon que la respuesta hormonal que sigue a un evento ambiental particular sirve para establecer la importancia de dicho evento, y al parecer es esto lo que repercute en el almacén y en la recuperación de la información. Es decir, dependiendo del estado de activación de los sistemas hormonales, éstos influyen en la retención de la información almacenada, ya sea aumentándola o debilitándola. Las experiencias con alto contenido emocional son generalmente bien recordadas y las hormonas como la adrenalina y el cortisol (o corticosterona en la rata) liberadas ante este tipo de experiencias participan de una manera importante en la formación de la memoria (Joëls et al., 2006; McGaugh, 2000, 2005; Roozendaal, 2003).

Se sabe que en el sistema nervioso central (SNC) hay receptores para diversas hormonas, tal es el caso de los receptores a corticosteroides, en particular en el estriado existe este tipo de receptores en sus neuronas, pero se desconoce si tienen alguna participación en el proceso mnémico. Así, surgió el interés de investigar la

participación de los corticosteroides estriatales en el proceso de la memoria empleando la tarea de evitación inhibitoria y también, el determinar si la activación de este tipo de receptores participa en la formación de la memoria de contexto o de la memoria de estimulación nociceptiva, empleando la tarea de evitación inhibitoria modificada, la cual nos permite disociar el componente de contexto (ambiente interno de la caja de evitación) y el componente de estimulación nociceptiva (choque eléctrico).

II. ANTECEDENTES GENERALES

II.1. Conceptos básicos sobre el aprendizaje y la memoria

Los seres vivos que constituyen el reino animal poseen la capacidad de cambiar sus respuestas conductuales ante los diferentes eventos que se presentan a lo largo de su ciclo vital, lo cual les ha permitido adaptarse y sobrevivir dentro del medio ambiente que los rodea.

El organismo posee la capacidad de recibir información, codificarla, procesarla y de generar una respuesta, pero sobretodo posee la capacidad de retener información (como las características de una experiencia y las respuestas conductuales manifestadas) con la finalidad de que le sean útiles en otra situación similar. Así, los animales y los seres humanos pueden modificar y enriquecer su repertorio conductual y/o manifestar una respuesta refleja que puede llegar a ser condicionada. Estas capacidades forman parte de los diferentes procesos cognitivos que se llevan a cabo en el SNC y son llamados procesos de aprendizaje y memoria.

El proceso de aprendizaje ha sido definido como una serie de modificaciones de las respuestas que se producen a partir de la experiencia (Aguado-Aguilar, 2001; Thompson, 1991). También se ha propuesto que es el proceso en el cual una actividad se origina o se cambia a través de la reacción ante una experiencia determinada. De esta manera, las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, en la maduración o en los estados transitorios del organismo como la fatiga, las drogas y la enfermedad (Hilgard y Bower, 1983; Prado-Alcalá, 1991).

La memoria ha sido definida como un proceso o una facultad de retener (o almacenar) experiencias pasadas (Bower y Hilgard, 1981). Además, el proceso de la memoria hace referencia a la persistencia del aprendizaje en un estado que puede ser revelado en otro momento. La memoria es la consecuencia usual del aprendizaje (Squire, 1987) y es un proceso que permite consolidar, almacenar, acceder y recuperar la información (Estévez-González, García-Sánchez y Barraquer-Bordas, 1997; Kandel, Schawartz y Jessell, 2000).

Ambos procesos permiten al organismo dar continuidad a la serie de experiencias que tiene en su vida pasada y presente y, como consecuencia, tiene mayor éxito en seguir siendo parte del ecosistema al que pertenece (Aguado-Aguilar, 2001).

Un proceso importante que acontece durante el aprendizaje y la memoria es la consolidación (Figura 1). Este término fue sugerido en 1900 por Müller y Pilzecker quienes propusieron que la memoria que se forma después de una experiencia al principio es frágil y con el transcurso del tiempo se estabiliza tornándose menos vulnerable a la interferencia (citado en Lechner, Squire y Byrne, 1999; McGaugh, 2000, 2005). A mediados del siglo XX, los trabajos de Agranoff y otros investigadores mostraron que la síntesis de proteínas forma parte del mecanismo de la consolidación de la memoria de largo plazo (Fulton, Kemenes, Andrew y Benjamin, 2005; John, 1977).

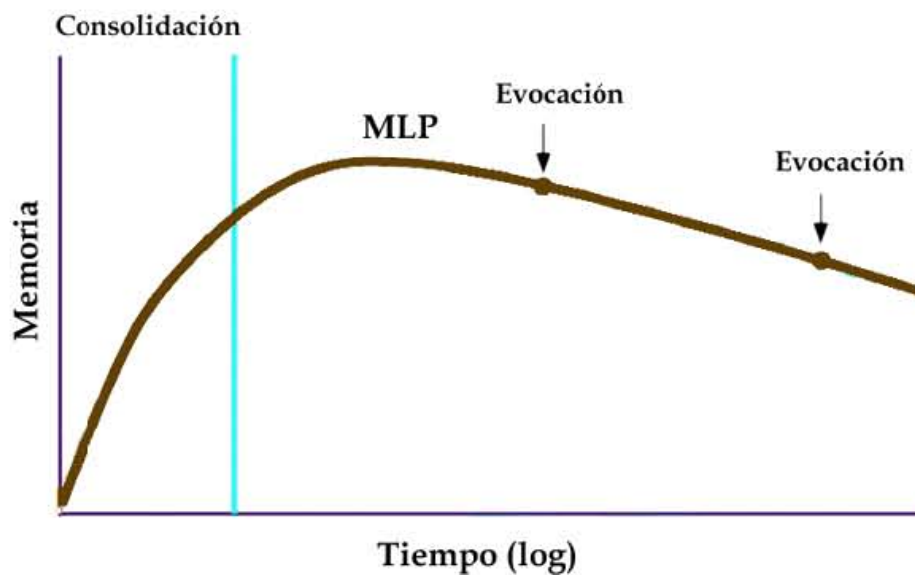


Figura 1. Representación del proceso de consolidación de la memoria. El proceso de consolidación inicia paralelamente al almacenamiento de la información y termina una vez formada la memoria de largo plazo. La información almacenada puede ser evocada posteriormente. MLP, memoria de largo plazo. Modificado de Dudai, 2004.

Existe una hipótesis que propone que la memoria con información reciente es vulnerable a la acción de eventos que ocurren cercanamente al entrenamiento, los cuales pueden mejorarla o deteriorarla, estabilizándose con el paso del tiempo. Esta

hipótesis sobre la vulnerabilidad de la consolidación ha permanecido hasta nuestros días. Una gran parte de la investigación sobre la consolidación emplea tratamientos que deterioran la memoria; sin embargo en 1961, McGaugh y Breen encontraron que la aplicación de picrotoxina, inmediatamente después del entrenamiento, durante el período de consolidación, produce facilitación de la memoria (citado en McGaugh, 1966). Se ha demostrado que los fármacos que incrementan la excitabilidad neuronal producen facilitación de la memoria como es el caso de la estricnina, pentilenetetrazol, amfetamina, nicotina, cafeína, fisostigmina, etc. (citado en Prado-Alcalá, Díaz del Guante, Garín-Aguilar, Díaz-Trujillo y Quirarte, 2006).

Hay estudios que han tenido como finalidad establecer la duración de la consolidación y se ha propuesto que varía desde unos cuantos segundos o minutos (Duncan, 1949; McGaugh, 1966) hasta algunas horas (Izquierdo et al., 2006; Shadmehr y Holcomb, 1997), dependiendo del tipo de tarea y del agente amnésico estudiado.

El trabajo experimental para el estudio de estos procesos se inició a finales del siglo XIX. Muchos de los trabajos fueron hechos con seres humanos; sin embargo, para recabar información acerca de las bases biológicas empleando técnicas invasivas se comenzaron a realizar estudios en animales como la rata, el gato, la paloma, el mono, etc. Se ha empleado una gran diversidad de tareas sencillas y complejas, en las cuales se asocian estímulos (aversivos o agradables) con respuestas (reflejas o condicionadas) para incrementar o disminuir la presentación de una conducta determinada.

Existen diferentes tipos de condicionamientos, uno de ellos es el condicionamiento clásico o pavloviano y el otro es llamado condicionamiento operante o instrumental. En el primero se asocian dos estímulos, uno neutro o condicionado (EC) y otro incondicionado (EI), en donde ante la sola presentación del EI se produce una respuesta incondicionada o refleja (RI), y ante la asociación repetida de ambos estímulos el EC producirá la RI que se llamará respuesta condicionada (RC). En el segundo se asocia una respuesta con un estímulo que puede ser o no ser favorable para el organismo (reforzador o castigo), y después de varios ensayos la conducta tiende a repetirse o a disminuir (Kalat, 1995; Prado-Alcalá, 1991).

En las tareas de prevención o de evitación se puede presentar en el animal ambos tipos de condicionamiento. La teoría bifactorial o de dos procesos, formulada por Mowrer, explica que el estímulo aversivo (choque eléctrico) es el estímulo incondicionado y el miedo es una respuesta de anticipación condicionada en forma clásica. Mientras que una respuesta de evitación (respuesta instrumental) termina con la presencia del estímulo condicionado, logrando así una respuesta condicionada con un reforzamiento negativo. De esta manera la teoría postula que el escape de la ansiedad provocada por el estímulo condicionado funciona como el reforzamiento de la respuesta instrumental en los ensayos de evitación (Mowrer, 1951).

Una tarea de evitación consiste en condicionar la ejecución de una respuesta instrumental en el momento apropiado que le permite al sujeto impedir o posponer por cierto tiempo la aparición de un estímulo aversivo o nociceptivo (Bohus, 2000).

Este tipo de entrenamiento consta de dos paradigmas diferentes: evitación inhibitoria y evitación activa. En ambos casos el sujeto tiene que efectuar una respuesta instrumental con el objeto de evitar un estímulo aversivo. La diferencia entre estos tipos de entrenamiento es que en la evitación activa el sujeto tiene que realizar una respuesta motora específica como pasar a un compartimiento contiguo, o subir a una plataforma. Por el contrario, en la evitación inhibitoria, el sujeto tiene que dejar de emitir una respuesta generalmente motora, es decir, inhibir una respuesta dada normalmente en la situación de prueba. Una vez que se ha completado el condicionamiento, el organismo generalmente inhibe la respuesta antes de que se le presente el estímulo aversivo (Bohus, 2000; Campbell y Church, 1969). La magnitud de la conducta inhibitoria está relacionada con la intensidad del estímulo aversivo (Bohus, 2000).

Una variante de la tarea de evitación inhibitoria, desarrollada por Liang (1999), es la denominada tarea de evitación inhibitoria modificada, la cual se desarrolla en tres sesiones: en la primera sesión (día 1) se le permite al sujeto explorar la caja durante tres minutos de manera libre hacia ambos compartimientos (uno de seguridad, iluminado y otro de castigo, oscuro); en la segunda sesión el sujeto es colocado directamente en el compartimiento de castigo en donde recibirá el estímulo aversivo de corta duración (por ejemplo, un segundo) e inmediatamente después es retirado; y en el tercer día se realiza la prueba de retención, el sujeto es colocado en el compartimiento

iluminado y se registra el tiempo que tarda en pasar al compartimiento oscuro. Esta variante nos permite establecer los efectos de un fármaco cuando es administrado después de la sesión 1 ó la 2, de tal manera que este procedimiento permite separar ante cuál condición responde la estructura cerebral estudiada.

Este trabajo se enfoca en determinar los efectos de un tratamiento administrado durante la consolidación de la memoria, empleando una tarea de evitación inhibitoria así como la versión modificada. La tarea de evitación inhibitoria permite tener un aprendizaje rápido lo cual facilita estudiar los eventos que ocurren después del entrenamiento (como la consolidación); también, la realización de esta tarea depende de la actividad íntegra de diferentes estructuras cerebrales (por ejemplo, el estriado) y se tiene la posibilidad de modificar la intensidad del estímulo aversivo, esto permite obtener diferentes niveles de retención, por ejemplo, un nivel de retención bajo para el estudio de efectos de facilitación en la memoria.

Finalmente, el uso de la tarea de evitación inhibitoria modificada permite identificar si la manipulación experimental que se empleó tuvo efectos en la memoria espacial o en la memoria de la estimulación nociceptiva.

II.2. Estriado

II.2.1. Anatomía y fisiología

En la base del cerebro anterior existe un grupo de núcleos denominados ganglios basales (basales, porque estas estructuras parecen ser la base de los hemisferios cerebrales y ganglios porque los histólogos en el siglo XIX los denominaron así por ser grupos de neuronas grandes). Los núcleos que componen a estos ganglios, en los mamíferos, son: el núcleo caudado, el putamen, (juntos forman el estriado en las ratas), el accumbens (estriado ventral), el globo pálido (externo o interno, en la rata se llama núcleo entopeduncular, o ventral que incluye el tubérculo olfatorio), la sustancia nigra (compacta y reticulada), el núcleo subtalámico, el tegmento ventral anterior, la amígdala y el claustró (Figura 2) (Albin, Young y Penney, 1989; Bargas, Galarraga y Aceves, 1998).

El núcleo caudado es una extensión alargada del putamen. Ambos núcleos tienen una estructura neuronal similar y juntos son llamados estriado; es llamado así ya que hay bandas de fibras que pasan a través de él y que producen una apariencia estriada. Además, estos núcleos son considerados como una entidad anatómica y funcional (Kitai, 1981). En este escrito se empleará el término estriado para referirse al caudado-putamen en la rata. El estriado es una masa nuclear de gran extensión y no se distingue el caudado del putamen debido a las fibras cruzadas de la cápsula interna que penetran en él.

El estriado es una estructura a la que desde principios del siglo XIV se le dio la función de control de los procesos cognoscitivos, ya que se pensaba que, por ser una estructura alargada en forma de gusano, unía la memoria y la imaginación lo cual tenía como consecuencia establecer el sentido común y la razón. En el siglo XVIII se propuso que las sensaciones corporales eran recibidas por el estriado y después pasaban al alma. Sin embargo, en el siglo XIX se comienzan a realizar estudios empíricos que le otorgan un papel importante en la función motora y en el mismo siglo se hizo presente el descubrimiento de la corteza motora, por lo que se concibió al estriado como una estación de relevo de la corteza cerebral. En el siglo XX comenzó a establecerse el postulado de que los ganglios basales forman parte de un sistema de inhibición bajo la

influencia de la corteza motora, formando así un enlace, de manera indirecta, con las neuronas motoras. Actualmente, se considera que el estriado es una estructura principalmente integrativa que participa en aspectos sensoriales, cognoscitivos y motores (Graybiel, 2005; Lévesque y Parent, 2005).

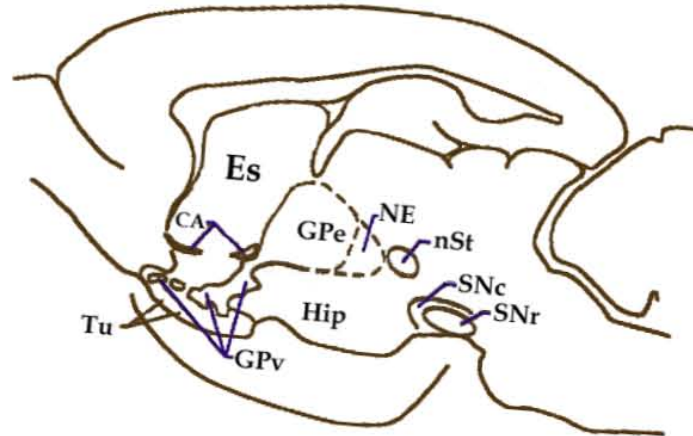


Figura 2. Representación de los ganglios basales en la rata. Es, estriado; CA, comisura anterior; GPe, globo pálido externo, NE, núcleo entopeduncular; nSt, núcleo subtalámico; SNc, sustancia nigra compacta; SNr, sustancia nigra reticulada; Hip, hipotálamo; GPv, globo pálido ventral y Tu, Tubérculo olfatorio. Modificado de Heimer, Zahm y Alheid, 1995.

II.2.2 Filogenia y ontogenia

Diversos estudios han mostrado que hay similitudes en la organización de los ganglios basales entre los reptiles, aves y mamíferos; al parecer esta organización es ancestral. Entre las características fundamentales o primitivas de la organización de los ganglios basales, especialmente del estriado están:

- a) que existe una distinción entre los sistemas estriadopalidal dorsal y ventral en los tres grupos de animales. El primero se conecta al globo pálido externo (en primates) o globo pálido (en no primates) y al globo pálido interno (en primates) o al núcleo entopeduncular (en no primates). El segundo sistema incluye el estriado ventral (núcleo accumbens y parte del tubérculo olfatorio) que se conecta con el pálido ventral. En aves y reptiles también se encuentran ambos sistemas estriadopalidal (Medina y Reiner, 1995, 1997; Russchen, Smeets y

- Hoogland, 1987) y existe una organización similar en los anfibios (Marín, Smeets y González, 1998).
- b) que hay evidencia de la existencia de neuronas espinosas de proyección que son las más abundantes y contienen GABA (ácido gama-aminobutírico) así como sustancia P y dinorfina o encefalina (Graybiel, 1990; Reiner y Anderson, 1990). También hay evidencia de la existencia de interneuronas que son GABAérgicas y colinérgicas, lo cual es otra característica primitiva (Marín, González y Smeets, 1997a). Las interneuronas GABAérgicas se distinguen con base en su contenido químico, en proteínas que ligan a Ca^{++} (parvalbumina, calretinina), neuropéptidos (somatostatina, neuropéptido Y) o sintetasa de óxido nítrico (Anderson y Reiner, 1990; Kawaguchi, Wilson, Augood y Emson, 1995; Reiner y Anderson, 1993; Veenman, Wild y Reiner, 1995).
 - c) otra característica es que existen proyecciones específicas sensoriales del tálamo (información sensorial de diferentes modalidades) que llegan al estriado directamente. Una condición intermedia se encuentra en los reptiles donde los núcleos talámicos sensoriales específicos proyectan a la corteza dorsal, al claustró y al estriado (Marín, González y Smeets, 1997b). Una región del tálamo dorsal (núcleos intralaminares en mamíferos) proyecta de manera amplia al estriado y al pálido (Veenman, Medina y Reiner, 1997).
 - d) que hay proyecciones dopaminérgicas muy organizadas hacia el estriado ventral y dorsal, lo cual señala que hay un mecanismo modulador de la función estriatal que está muy conservado (Smeets, 1991).
 - e) que el sistema estriado-palidal ventral de reptiles y anfibios proyecta a una región talámica que se compara al centromediano, lo cual sugiere que hay un circuito rudimentario que va de los ganglios basales-tálamo-cortical involucrado en el componente ventral de los ganglios basales (Medina, Veenman y Reiner, 1997).
 - f) que en aves, el núcleo subtalámico contiene neuronas glutamatérgicas que muestran la mayoría de las conexiones descritas en mamíferos, incluyendo las conexiones recíprocas con el globo pálido (Gonzalez, Russchen y Lohman, 1990; Marín et al., 1997a, b; Marín, Smeets y González, 1997c; Medina y Reiner, 1997; Russchen y Jonker, 1988).

Estas características fundamentales en la organización de los ganglios basales y en especial del estriado, permiten saber que muchas de las características ancestrales se han conservado a lo largo de la escala filogenética de los vertebrados como son las aves, los reptiles y los mamíferos (Figura 3).

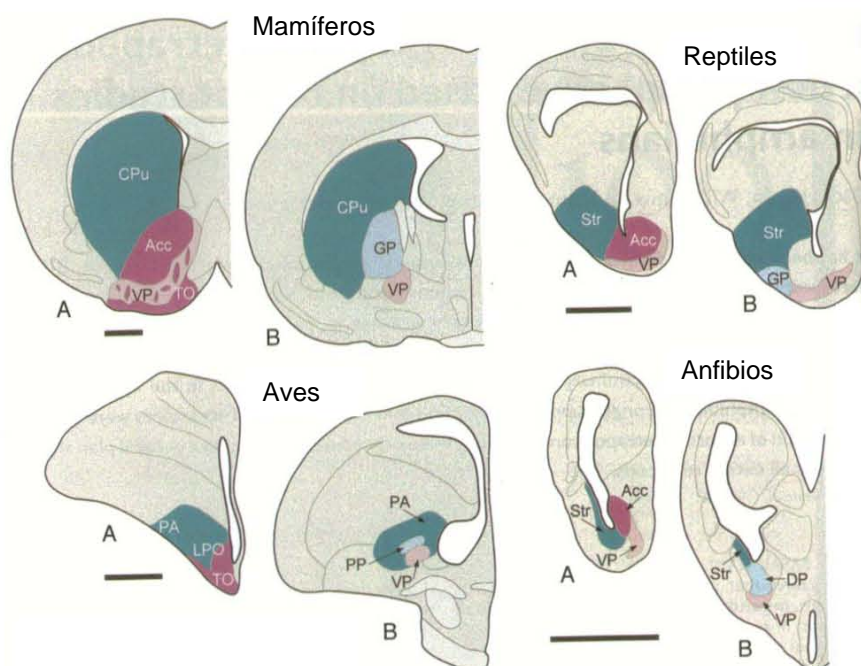


Figura 3. Posición relativa del estriado y del globo pálido en diferentes clases de vertebrados. Los cortes coronales del cerebro esquematizan una parte rostral (A) y otra caudal (B). Acc, núcleo acumbens; Cpu, caudado-putamen; DP, pálido dorsal; GP, globo pálido; LPO, lóbulo paraolfatorio, PA y PP paleoestriado, Str, estriado, TO, tubérculo olfatorio; VP globo pálido ventral. La escala de las barras negras es de 1 mm. Modificado de Marín, Smeets y González, 1998.

Los periodos de la neurogénesis del estriado en la rata ocurren principalmente en el décimo tercer día embrionario y hasta los 10 días después del nacimiento. Se ha descrito que hay un gradiente ventrolateral a dorsomedial a través de toda la extensión rostrocaudal del núcleo. En la rata, como ya se había mencionado no hay una clara separación entre el caudado y el putamen; sin embargo, los estudios en la neurogénesis han dado evidencia de que hay una separación entre ambos núcleos, ya que el gradiente neurogénico varía entre la parte precomisural, siendo de superficial a

profundo (núcleo caudado) y la parte postcomisural que muestra un gradiente inverso (putamen). Además, Gurdjian (1982) describió y comparó estas características en otras especies. En el plano rostro-caudal también se han distinguido dos tipos de gradientes que sustentan lo anterior: la parte precomisural muestra un gradiente neurogénico caudal a rostral; mientras que en la parte postcomisural el gradiente va de la parte rostral a la caudal (Bayer, 1984).

La mayoría de las neuronas de aparición más temprana forman los parches y más tardíamente nacen las células de la matriz, el parche y la matriz es un compartimento celular que se describirá más adelante (Halliday y Cepko, 1992).

También existe evidencia de que en el estriado del cerebro adulto, hay aparición de neuronas nuevas. En un estudio con monos adultos se encontró que las neuronas marcadas con bromodesoxiuridina (BrdU) fueron más numerosas en el núcleo caudado que en el putamen, siendo más abundantes en la parte dorsomedial que en la parte ventrolateral en ambas regiones. La distribución de las neuronas nuevas fue rostrocaudal y mediolateral con un gradiente decreciente (Bédard, Cossette, Lévesque y Parent, 2002). Los autores proponen la posibilidad de que las neuronas estriatales nuevas fueran generadas en la zona subventricular y migraron hacia el estriado.

II.2.3. Citología

En general, el estriado está constituido por dos grandes tipos de células: las medianas espinosas y las interneuronas (Figura 4). Las primeras reciben y proyectan la información hacia otras estructuras de los ganglios basales y las segundas modulan la información de las medianas espinosas, coordinando y armonizando la actividad neuronal (Hauber, 1998).

El estriado presenta un compartimento celular en forma de mosaico denominada parche y matriz, formada por todos los grupos celulares con sus diferentes características. El tipo celular en el parche de rata adulto está compuesto por células que tienen receptores a opiáceos, sustancia P, neurotensina y poseen aferencias que provienen de la corteza prefrontal y tiene proyecciones hacia la sustancia nigra compacta. La matriz en la rata adulta se identifica porque hay altos niveles de

somatostatina, receptores a neurotensina y presenta proyecciones que vienen del núcleo centromediano. Este compartimento además posee células que proyectan hacia la sustancia nigra reticulada.

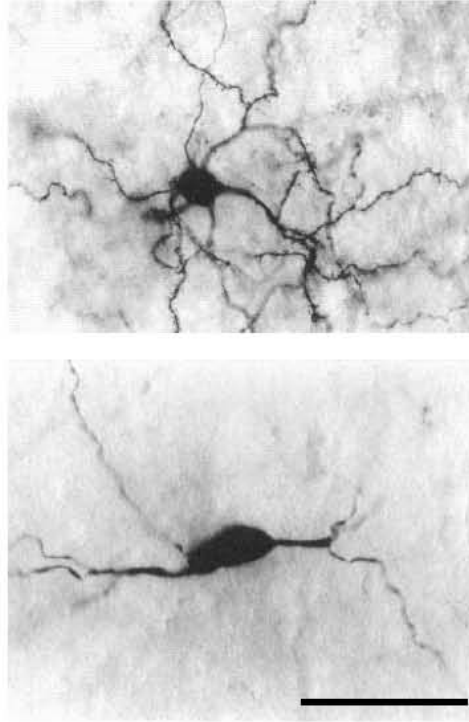


Figura 4. Fotomicrografías de dos tipos de neuronas estriatales. La fotomicrografía de arriba es una mediana espinosa y la de abajo una interneurona colinérgica. Ambas fueron tomadas con un microscopio de fluorescencia (Nikon, Microphot-FXA) usando epifluorescencia G-2a (filtro > 590 nm). La escala de la barra es de 50 μ m. Modificada de Kawaguchi, 1993.

Se ha descrito que el estriado está formado por seis diferentes tipos de células, las cuales se distinguen por su tamaño, por las espinas dendríticas, las arborizaciones y las trayectorias axonales. Las neuronas de proyección medianas espinosas constituyen la mayor parte de este núcleo (90-95%), diferenciándose entre ellas en cuatro tipos: las medianas espinosas que sintetizan GABA, dinorfina y sustancia P, y que proyectan al globo pálido (parte interna) y a la sustancia nigra (parte reticulada); las medianas espinosas que sintetizan GABA, dinorfina y encefalina, que proyectan al globo pálido (parte externa); y las medianas espinosas que sintetizan GABA y que proyectan a la

substancia nigra (parte compacta). Las interneuronas (no espinosas) son grandes y pequeñas, su número es menor. Las grandes no espinosas sintetizan acetilcolina y las pequeñas sintetizan somatostatina y neuropéptido Y (Emerich y Sanberg, 1992; Kemp y Powell, 1971; Wilson y Groves, 1980).

Existen dos grandes grupos de interneuronas, las que sintetizan acetilcolina y las que sintetizan GABA; pero las han subdividido en cuatro tipos diferentes (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995):

- a) las de disparo rápido y duración corta, son interneuronas que contienen parvalbúmina, siendo inmunorreactivas a GABA y a descarboxilasa del glutamato (GAD, enzima que sintetiza GABA). Su soma es de forma oval y sus dendritas tienen un campo de acción de 200 a 300 micrómetros;
- b) las de bajo umbral de disparo, que son inmunorreactivas a la diaforasa NADPH (nicotinamida adenina fosfato dinucleótido), se localizan en ellas somatostatina y neuropéptido Y. Su soma es fusiforme, sus dendritas poseen un campo de acción de 600 micrómetros y su axón proyecta muchas colaterales con un campo de acción de 1000 micrómetros;
- c) las de hiperpolarización dependiente del tiempo y que son inmunorreactivas a ChAT (enzima que limita la tasa de síntesis de acetilcolina). Su soma es poligonal, sus dendritas se ramifican abundantemente y su axón cambia de dirección de 500 a 700 micrómetros;
- d) las interneuronas GABAérgicas que contienen calretinina, que son neuronas pequeñas sin espinas.

Las neuronas del estriado son eléctricamente silentes, ya que durante su actividad basal no hay potenciales sinápticos. Las aferencias excitatorias que recibe el estriado desde la corteza generan la actividad en estas neuronas (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995).

II.2.4. Aferencias

Los estudios acerca de la organización anatómica han tratado de explicar el procesamiento de información a lo largo del eje cortico-ganglios basales-tálamo-cortical. Se sabe que hay una complejidad elevada en la organización de los circuitos

intrínsecos del estriado, lo cual comprende unidades modulares múltiples que son distribuidas a través de patrones ordenados y repetitivos. Los ganglios basales modulan de manera precisa la actividad neuronal de varios sistemas funcionales cerebrales, los cuales están involucrados en diferentes aspectos de la conducta psicomotora y cognitiva.

Las proyecciones cortico-estriatales son la aferencia principal al estriado; el 80% de las proyecciones corticales hacen sinapsis con el estriado. Los estudios de la corteza de asociación en lóbulo frontal han mostrado que algunas regiones corticales restringidas proyectan parasagitalmente a lo largo del estriado (Goldman y Nauta, 1977). Además, se ha planteado que este patrón es característico para las demás regiones corticales que proyectan al estriado (Selemon y Goldman-Rakic, 1985). Para Parent (1990) la organización de las proyecciones cortico-estriatales es tripartita, en donde distingue áreas corticales de asociación, límbica y sensoriomotora que se proyectan de una manera segregada en diferentes territorios estriatales, denominados de asociación, límbicos y sensoriomotores, mostrando sobrelapamiento de la información. Otra característica importante es que las cortezas prefrontales y límbicas proyectan a los parches; mientras que las cortezas sensoriomotora, frontal, parietal y occipital proyectan hacia la matriz (Parent y Hazrati, 1995); sin embargo, existen datos que muestran que hay “racimos” (módulos funcionales) intrínsecos en el estriado que cumplen determinadas funciones y a pesar de que en ellos converge mucha información, hay una alta especificidad en la información que se combina e integra de manera coherente (Alexander y DeLong, 1985). Graybiel (1990) ha dado el término de matrisomas a estos módulos funcionales o zonas microexcitables y los ha descrito como un grupo de ensambles organizacionales entre el parche y la matriz.

Las células medianas espinosas son el blanco de las proyecciones aferentes (Figura 5) y a su vez forman las proyecciones eferentes de estriado. A la porción distal del árbol dendrítico llegan las aferencias de la corteza cerebral, el tálamo (núcleos intralaminares, ventral anterior, ventral lateral, lateroposterior, mediodorsal y el núcleo pulvinar) y la sustancia nigra compacta. Las aferentes cortico-estriatales, son glutamatérgicas, hacen sinapsis excitatorias en la cabeza de la espina dendrítica distal (Bouyer, Miller y Pickel, 1984; Hattori, McGeer y McGeer, 1979; Kemp y Powell, 1971);

las aferentes que llegan del tálamo (centromediano y complejo parafascicular) son glutamatergicas y hacen sinapsis excitatorias en la parte distal de las dendritas (Sadikot, Parent y Francois, 1992; Sadikot, Parent, Smith y Bolam, 1992); y las fibras nigro-estriatales hacen sinapsis inhibitorias con las espinas de dendritas distales y en el cuello de las espinas dendríticas. Hay contactos sinápticos entre las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales y los botones sinápticos de las neuronas cortico- o tálamo-estriatales (Totterdell y Smith, 1989).

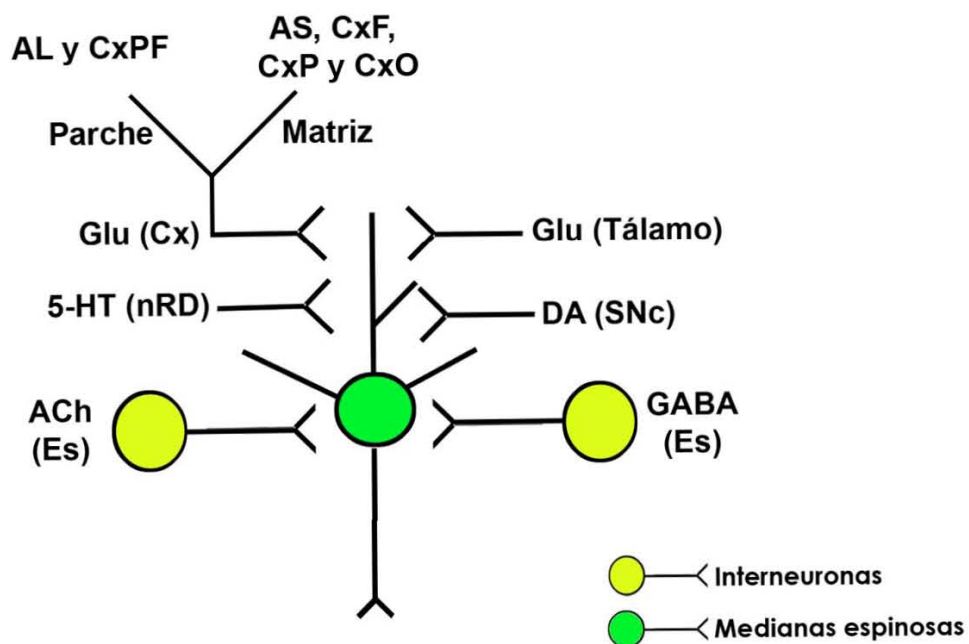


Figura 5. Aferencias de los ganglios basales. Las aferencias corticales que provienen del área límbica (AL) y de la corteza prefrontal (CxPF) llegan a las neuronas medianas espinosas ubicadas en los parches, liberando glutamato (Glu); mientras que las aferencias corticales que provienen de área sensoriomotora (AS), la corteza frontal (CxF), la corteza parietal (CxP) y la corteza occipital (CxO), llegan a las neuronas medianas espinosas ubicadas en la matriz, liberando glutamato (Glu). Otras aferencias provienen de la sustancia nigra compacta (SNc) y liberan dopamina (DA); del núcleo del rafe dorsal (nRD) y liberan serotonina (5-HT) y, las provenientes de interneuronas del estriado (Es) que liberan ácido gamma amino butírico (GABA) o acetilcolina (ACh). Modificado de Gerfen, 2000.

Se ha especulado que la dopamina puede tener un efecto selectivo en las aferentes corticales, tal vez bloqueando o modulando las entradas excitatorias masivas

(Freund, Powell y Smith, 1984). La destrucción de la vía dopaminérgica juega un papel importante en la regulación de la expresión de péptidos en las medianas espinosas, por ejemplo, produce un decremento en los niveles de ARNm que codifica sustancia P y produce un incremento marcado en el ARNm que codifica encefalinas (Augood y Emson, 1992; Lavoie, Parent y Bedard, 1991).

Otro tipo de aferentes, formadas por las fibras serotoninérgicas estriatales, vienen del núcleo del rafe dorsal y forman sinapsis excitatorias de las espinas dendríticas de las medianas espinosas (Arluison y de la Manche, 1980; Soghomonian, Descarries y Watkins, 1989).

Las interneuronas proyectan a las medianas espinosas en la región somática, las colinérgicas contactan en el pericarion y las GABAérgicas llegan al soma. Todas hacen sinapsis inhibitorias.

II.2.5 Eferencias

Las proyecciones de salida del estriado (Figura 6), ya sea a través de la vía directa (vía estriato-nigral) o de la vía indirecta (vía estriato-globo pálido-núcleo subtalámico-sustancia nigra) llevan la información a los núcleos de salida que son el globo pálido interno o el núcleo entopeduncular y la sustancia nigra reticulada (Gerfen, 1992; Lévesque y Parent, 2005; Smith, Bevan, Shink y Bolam, 1998).

El complejo nigral inerva núcleos talámicos como el mediodorsal y ventral que proyectan a su vez a la corteza frontal; mientras que el núcleo intralaminar proyecta al estriado. También las proyecciones de la sustancia nigra llegan al núcleo pedúnculo pontino, a la habénula, a los colículos superiores y a la formación reticular parvicelular (Graybiel, 1990; Smith et al., 1998).

Las eferencias de la vía directa están formadas por neuronas medianas espinosas que sintetizan GABA, sustancia P, dinorfina y tienen receptores D₁ o D₂, estas neuronas se comunican con las neuronas GABAérgicas de la sustancia nigra reticulada o del núcleo entopeduncular. Las eferencias del estriado a través de la vía indirecta están formadas por las medianas espinosas GABAérgicas que contienen encefalina y receptores D₂. Estas neuronas proyectan hacia neuronas GABAérgicas del globo pálido, las cuales a su vez proyectan a neuronas glutamatérgicas del núcleo

subtalámico. Este núcleo proyecta al globo pálido, al núcleo entopeduncular y a la sustancia nigra reticulada (Graybiel, 1990; Smith et al., 1998).

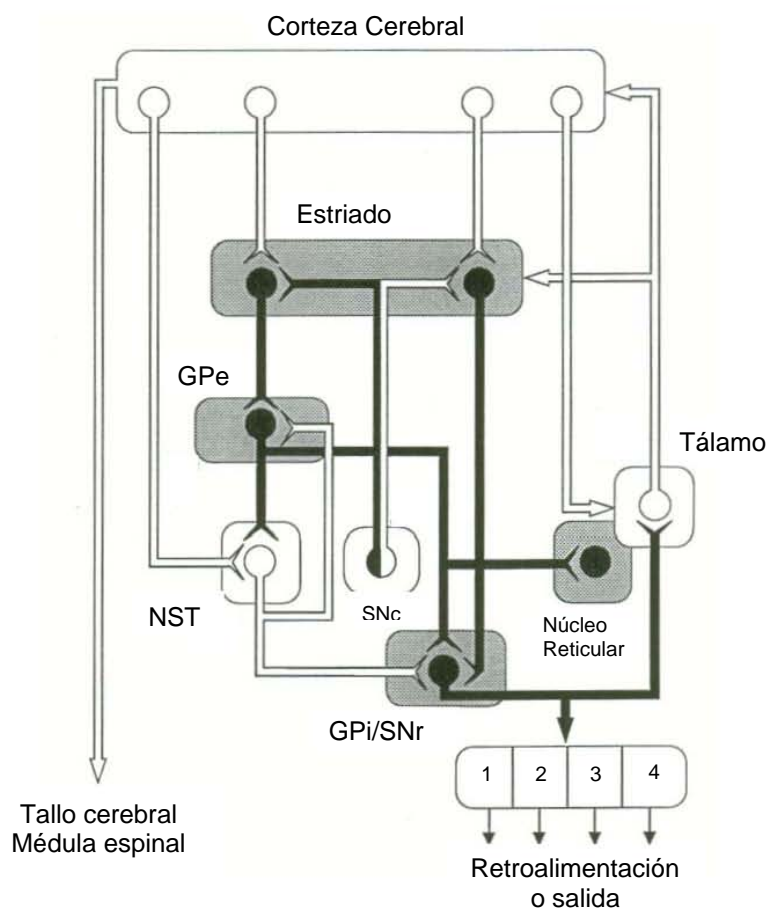


Figura 6. Principales interconexiones entre las estructuras que forman parte de los ganglios basales. Las líneas negras indican neuronas que liberan un neurotransmisor inhibitorio (GABA) y las líneas blancas indican neuronas que liberan un neurotransmisor excitatorio (Glutamato) y las líneas combinadas son neuronas que liberan Dopamina. GPe y GPi, globo pálido externo e interno; NST, núcleo subtalámico; SNc y SNr, sustancia nigra compacta y reticulada; 1, núcleo pedúnculo pontino; 2, núcleo habenular lateral, 3, colículos superiores y 4, formación reticular. Modificada de Smith et al., 1998.

En la rata el 40% de las neuronas envían sus colaterales axónicas hacia dos estructuras: al globo pálido y a la sustancia nigra; y el 60% de las neuronas proyectan directamente ya sea al globo pálido o a la sustancia nigra (Parent y Hazrati, 1995).

Las vías eferentes tienen dos características principales: hay especificidad y multiplicidad en la información. La primera se refiere a que hay una organización topográfica; es decir, se conserva el eje rostrocaudal en la proyección hacia el globo pálido; un eje mediolateral en la proyección hacia la sustancia nigra; un eje dorsoventral es seguido desde el estriado hacia el globo pálido y un eje ventrodorsal del estriado hacia la sustancia nigra. La multiplicidad consiste en que hay fibras que inervan desde el estriado hasta el globo pálido o la sustancia nigra.

En las eferencias desde el estriado hacia el globo pálido se forman bandas elongadas de fibras varicosas y delgadas, en una orientación mediolateral y dorsomedial. Mientras que en la sustancia nigra se forman plexos con una distribución dorsolateral con contactos sinápticos que vienen del estriado. Estas neuronas proyectan a su vez en la sustancia nigra compacta (Parent y Hazrati, 1995).

Smith et al. (1998) plantean que la información que surge de la corteza cerebral es procesada por los ganglios basales. La información converge, desde un mayor número de neuronas hacia otro de menor número de ellas, a través de vías paralelas y segregadas, con organización topográficamente bien establecida, generando así patrones conductuales dirigidos a la meta y dependientes del contexto. El análisis anatómico que se ha desarrollado ha identificado varios sistemas neuronales que sustentan la integración de la información: las conexiones intrínsecas en el estriado; las proyecciones ascendentes dopaminérgicas, y las interconexiones cortico-ganglios basales-tálamo y corteza.

Además, estos investigadores han establecido que no hay exclusivamente una vía directa o indirecta, sino que existe una red neuronal en donde hay una serie de vías indirectas que influyen en el procesamiento de la información que finalmente llega a diferentes áreas corticales. La descripción de fibras estriatofugales muestra que hay neuronas estriatales que proyectan hacia el globo pálido interno y externo, así como también a la sustancia nigra; y, Lévesque y Parent (2005), empleando marcadores para un solo axón, encontraron que 24 de 27 axones inervan en las tres estructuras. Este tipo de arborizaciones estriatofugales son abundantes en monos, alrededor del 90%, y es menor en roedores, alrededor del 63.6% (Wu, Richard y Parent, 2000).

El funcionamiento de los ganglios basales está implicado en la iniciación de las respuestas motoras, en donde la actividad de los ganglios basales va a controlar, facilitando o inhibiendo, la respuesta de iniciación motora. Estas vías indirectas parecen estar más involucradas en la conducta motora para terminarla o para mediar una inhibición selectiva de grupos musculares. Se ha descrito que la primera respuesta del globo pálido, del núcleo subtalámico y de los núcleos de salida a la estimulación cortical es un breve periodo de excitación. Este fenómeno va acompañado por un periodo largo de inhibición que produce una disminución en el disparo neuronal y este periodo se ha asociado con la desinhibición de los ganglios basales y el movimiento (Denny-Brown y Yanagisawa, 1976; Smith et al., 1998).

Se sabe que la dopamina que llega al estriado, es uno de los neurotransmisores que influye en esta conducta e involucra la participación de receptores D_2 ; otros neurotransmisores que participan son la adenosina y la serotonina, contribuyendo en la respuesta de iniciación. Por ejemplo, al interferir los receptores A_{2A} estriatales a la adenosina, se altera la actividad de las neuronas estriatopálidas, a través de varios mecanismos, uno de ellos por la interacción funcional con los receptores D_2 (Hauber, 1998).

También la actividad glutamatérgica es importante para la respuesta de iniciación al movimiento. Si se bloquean los receptores de NMDA se facilita la respuesta motora de iniciación. Este efecto parece estar mediado por la inhibición de las neuronas estriatales eferentes indirectas; además, el efecto es dependiente del tono de actividad dopaminérgica en el estriado. Cuando se reduce el tono dopaminérgico la función del receptor NMDA disminuye retardando así la iniciación motora en ciertas condiciones. Un núcleo que participa directamente en la respuesta de iniciación motora es el núcleo subtalámico, cuya inactivación facilita la respuesta de iniciación (Hauber, 1998).

Los ganglios basales también están involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria (Kimura, 1995; Packard y Knowlton, 2002); principalmente el estriado es una estructura en la que más se ha explorado dicha función cognitiva. Más adelante se abordará este punto.

II.2.6. Receptores a glucocorticoides

Los receptores a glucocorticoides (GRs) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción para cambiar los niveles de expresión de genes. Generalmente el receptor clásico comprende un dominio amino terminal de longitud variable, un dominio de unión a la cadena de ADN y un dominio de unión al ligando de 220 a 250 amino ácidos de longitud en la terminal carboxilo (Lösel y Wehling, 2003). Los GRs forman parte de un complejo multiproteínico citoplásmico que está formado por una molécula receptora y varias proteínas de tipo “heat shock” (conocidas también como chaperonas), hsp90, hsp70, hsp56 y una molécula de inmunofilina. La disponibilidad del corticosteroide al receptor es regulado por una enzima llamada 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y 2 (11 β –HSD1 ó 11 β -HSD2), la primera convierte la cortisona inactiva en cortisol o corticosterona activa, y la segunda viceversa. La unión del receptor con el corticosteroide (cortisol o corticosterona, en roedores) genera la disociación de las proteínas “heat shock”, de la inmunofilina, en múltiples etapas de fosforilación incrementando así su afinidad al sitio del dominio nuclear en la cadena del ADN, denominado elemento responsivo al corticosteroide (GRE) y una vez que llega al núcleo forma dímeros así interactúa con la cadena de ADN en el sitio del elemento responsivo al glucocorticoide y con otros elementos de la maquinaria transcripcional (como la ARN polimerasa) para iniciar la expresión de genes y la síntesis de proteínas (de Kloet, Vreugdenhil, Oitzl y Joëls, 1998; Meijer, de Kloet y McEwen, 2000; Rashid y Lewis, 2005) (Figura 7); además, se ha propuesto que los receptores son degradados a través de la vía de degradación mediada por el proteasoma y la ubiquitina (Chrousos y Kino, 2005). Se ha propuesto que existen receptores membranales en las neuronas, que no han sido aún caracterizados, pero se ha deducido su existencia a partir de los efectos rápidos (milisegundos a minutos) observados por la administración de los corticosteroides en una estructura cerebral (Dallman, 2000; Evans, Moore y Murray, 1998; Johnson, Farb, Morrison, McEwen y LeDoux, 2005; Meijer et al., 2000).

Se han realizado estudios la amígdala, el hipocampo, la región septal, el tálamo, el estriado, corteza, etc. Ahima y Harlan (1990) para conocer acerca de la localización de los receptores a glucocorticoides (GRs) en diferentes regiones cerebrales, tales

como: reportaron cambios en la presencia de GRs en el SNC de la rata después de la adrenalectomía y del tratamiento con corticosteroides. En el estriado observaron que una semana después de la adrenalectomía había disminución de la densidad de los GRs en la mayoría de las neuronas. El tratamiento con corticosterona produjo un incremento en densidad de los GRs. La respuesta a la corticosterona ocurrió a los 5 min, con un pico significativamente más alto a las 2 horas, después de cuatro semanas de la adrenalectomía.

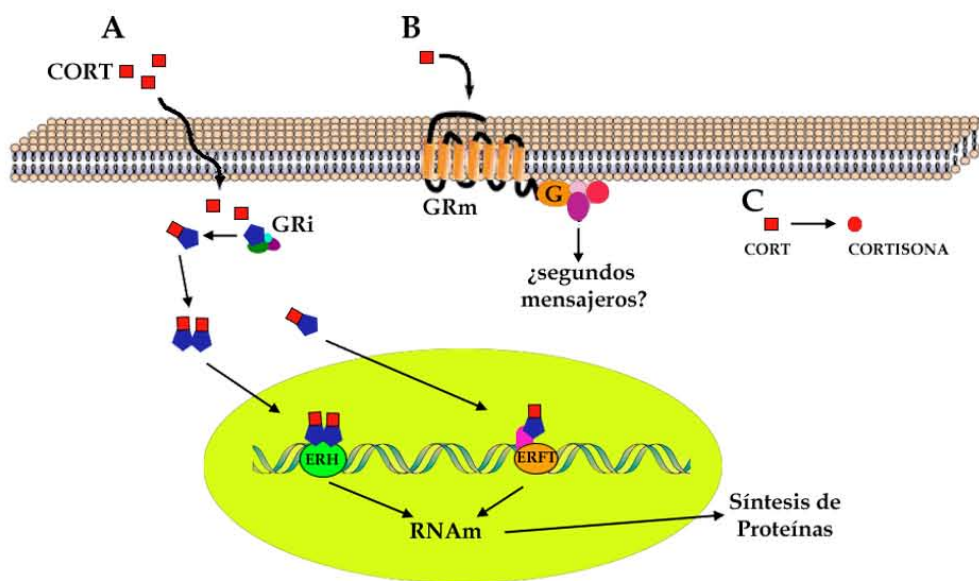


Figura 7. Mecanismos de acción de los glucocorticoides, mediados por la interacción de sus receptores: A. La hormona atraviesa la membrana celular, se une al receptor intracelular (GRi) formando dímeros, cruzan hacia el interior del núcleo y se unen al elemento responsivo de la hormona (ERH) en la cadena de ADN o interactúan con un factor de transcripción. De esta forma inicia la transcripción o la represión de genes regulados por los glucocorticoides. B. La hormona se une al receptor de membrana e interactúa con la cascada de segundos mensajeros asociados a proteínas G. C. La hormona puede pasar de un estado activo a uno inactivo por la actividad de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Modificado de Tasker, Di y Malcher-Lopes, 2006.

También Morimoto, Morita, Ozawa, Yokoyama y Kawata (1996) describieron, mediante inmunohistoquímica, la distribución detallada de los GRs y de ARNm de GRs usando la técnica de hibridación *in situ*, en todo el cerebro de ratas adultas no

adrenalectomizadas. En el estriado, hay una densidad moderada de GRs y del ARNm, con una distribución homogénea a lo largo de la estructura (Figura 8).

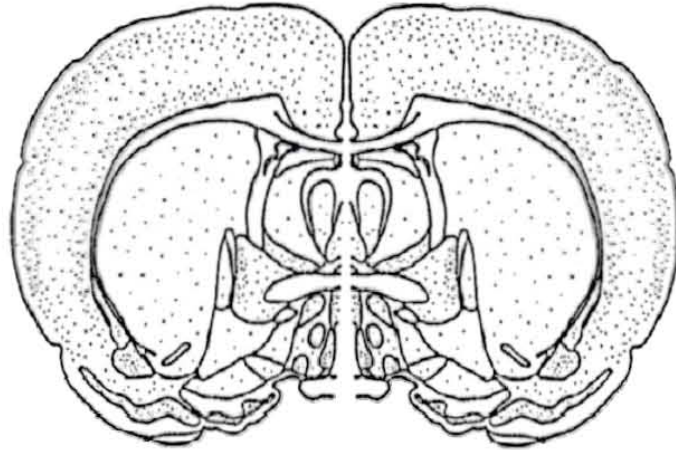


Figura 8. Localización de células que contienen ARNm de receptores a glucocorticoides en diferentes regiones cerebrales de la ratona, incluyendo el estriado. Modificada de Morimoto et al., 1996.

II.3. Participación del estriado en los procesos de aprendizaje y memoria

El estriado se reconoce como una de las estructuras que juega un papel importante en el aprendizaje y la memoria (Packard y Knowlton, 2002). Muchos son los estudios sobre la participación de esta estructura en estos procesos, a continuación se describen algunos ejemplos.

Los estudios en donde emplean técnicas de lesión, reversible o irreversible, han demostrado que la lesión de este núcleo produce un deterioro marcado en el aprendizaje y en la retención de diferentes tipos de condicionamiento instrumental (Divac y Oberg, 1979; Packard y Knowlton, 2002). Entre los primeros hallazgos encontrados se reportó que la lesión del estriado dorsal deterioró la adquisición de una tarea de discriminación visual en monos (Divac, Rosvold y Szwarcbart, 1967), y que la lesión electrolítica del estriado generó deterioro en el aprendizaje y en la memoria de una tarea de evitación inhibitoria (Prado-Alcalá et al., 1975).

Winocur (1974) reportó que en las ratas con lesión en el estriado postero-ventral se presentó deterioro en la latencia de escape en una tarea de evitación activa, es decir, el tiempo que invirtieron las ratas en el escape fue mayor con respecto al escape del grupo control. En un estudio en donde administraron, inmediatamente después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, lidocaína (anestésico reversible) en el estriado de ratas se observó deterioro en la retención (Pérez-Ruíz y Prado-Alcalá, 1989). Además, con la administración de tetrodotoxina, Lorenzini, Baldi, Bucherelli y Tassoni (1995) demostraron que el estriado participa en el proceso de consolidación de la memoria al menos hora y media después del entrenamiento.

Datos similares fueron encontrados en un estudio en donde la lesión de células estriatales en ratas, generó un marcado deterioro en la adquisición y retención de la tarea de evitación inhibitoria (Sandberg, Sanberg, Hanin, Fisher y Coyle, 1984). Además, Cook y Kesner (1988), reportaron que las ratas lesionadas electrolíticamente en el estriado dorsomedial cometieron más errores en la tarea de laberinto radial.

Packard y McGaugh (1992) entrenaron ratas en una tarea de laberinto acuático con plataforma visible, y cuando lesionaron el estriado las ratas mostraron deterioro en la retención de la tarea. En otro trabajo, estos autores reportaron que estos mismos

efectos fueron encontrados, ante la inactivación de la misma estructura con lidocaína, cuando las ratas fueron entrenadas durante 16 días en un laberinto en "T" en donde aprendieron a girar hacia el lado izquierdo para ser reforzadas (Packard y McGaugh, 1996).

Años más tarde se demostró que el deterioro en la memoria utilizando la tarea de laberinto acuático con plataforma visible se debe a la lesión de una región estriatal específica: la parte dorsomedial del estriado (Devan, McDonald y White, 1999).

Con la finalidad de determinar la participación de los sistemas de neurotransmisión en el estriado sobre la memoria se realizaron varios estudios en los que por ejemplo la administración de atropina (antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos), inmediatamente después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, en la región anterodorsal produjo deterioro en la retención; mientras que el mismo tratamiento administrado en la región posterior del estriado no tuvo efectos (Prado-Alcalá, Cruz-Morales y Lopez-Miro, 1980b). En otro estudio con ratas entrenadas en la tarea de laberinto radial se encontró que la administración intraestriatal de escopolamina (antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos) inmediatamente ó 4 horas después del entrenamiento, produjo efectos amnésicos en los sujetos (Legault et al., 2006).

El efecto amnésico producido por la administración de atropina en el estriado es dependiente de la dosis; es decir, conforme la dosis de la droga antimuscarínica se aumenta, incrementa el deterioro en la retención (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá, Fernández-Samblancat y Solodkin-Herrera, 1985). También es tiempo-dependiente; es decir, cuando las inyecciones de atropina administradas después del ensayo en el estriado son más cercanas en tiempo al momento del entrenamiento, mayor es el estado amnésico que se produce (Díaz del Guante, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1991; Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981).

Se ha reportado que la facilitación de la actividad colinérgica estriatal, a través de infusiones de colina o acetilcolina, mejoran significativamente la ejecución de una tarea de presión de palanca (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiaín, 1979) y mejoran la retención de la información en una tarea de evitación inhibitoria (Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990).

Barker, Glick, Green y Khandelwal (1982) demostraron que el metabolismo de la acetilcolina estaba aumentado durante el aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria. Por otro lado, la lesión de las neuronas colinérgicas estriatales produjo deterioro en el aprendizaje de una tarea de laberinto en T (Kitabatake et al., 2003). Solana-Figueroa y Prado-Alcalá (1990) entrenaron ratas en la tarea de evitación inhibitoria, y antes del entrenamiento administraron atropina en el estriado, lo cual produce amnesia; sin embargo, cuando administraron colina en el estriado antes de la sesión de prueba (realizada 24 horas después del entrenamiento) encontraron que el tratamiento revirtió el efecto amnésico.

Se ha descrito en algunos estudios que la administración de antagonistas colinérgicos para receptores muscarínicos de tipo 2 (M_2) favorece la liberación de acetilcolina en el estriado (Carey et al., 2001; Lachowicz et al., 2001). La administración de este fármaco a ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria, ya sea antes o después del entrenamiento, produjo mejoría en la retención, en la sesión de prueba realizada 24 horas después del entrenamiento. También, se reportó que estos antagonistas revirtieron los efectos amnésicos encontrados en ratones cuando se les administró escopolamina (Carey et al., 2001). Cuando entrenaron ratas en una tarea de laberinto en Y se libera acetilcolina en el estriado tres veces más en comparación con los niveles basales de la acetilcolina al inicio del entrenamiento (Pych et al., 2005) y en ratas entrenadas en el laberinto de cruz se observó un cambio en la liberación de acetilcolina en el estriado; es decir, al inicio del entrenamiento se observó un incremento del 30% en su liberación cuando la rata responde por el sitio de localización del reforzador, pero cuando se produce la transición hacia una respuesta asociada al estímulo los niveles de acetilcolina incrementaron a un 40% (Chang y Gold, 2003b).

En estudios con roedores se ha descrito que hay un decremento en la memoria dependiente de la edad, el cual se correlaciona con el decremento de la actividad colinérgica cerebral, observada en el estriado, entre otras regiones (Sherman, Kuster, Dean, Bartus y Friedman, 1981; Strong, Hicks, Hsu, Bartus y Enna, 1980).

También han sido estudiados otros sistemas de neurotransmisión además del colinérgico, por ejemplo, a un grupo de ratas, entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria, se les administró en el estriado, en la región posterior, picrotoxina (que es un

bloqueador de los receptores GABA) y los sujetos presentaron deterioro en la retención de la información, no presentando el mismo efecto en la región anterior (Salado-Castillo, Díaz del Guante, Alvarado, Quirarte y Prado-Alcalá, 1996). El sistema dopaminérgico del estriado se ha explorado y se ha reportado que las alteraciones de dicha actividad produjeron deficiencias en la retención de la información (Kim y Routtenberg, 1976).

Por otra parte, Packard (1999) analizó la participación del sistema glutamatérgico en ratas entrenadas en el laberinto de Tolman; en este estudio la administración intraestriatal de glutamato produjo transición acelerada del paso de un tipo de respuesta espacial a una respuesta de tipo estímulo-respuesta. Packard, Vecchioli, Schroeder y Gasbarri (2001) mostraron que la administración de un antagonista a receptores de glutamato de tipo metabotrópico, inmediatamente después del entrenamiento en este tipo de tarea, produjo deterioro en la prueba de memoria, 24 horas después del entrenamiento.

Otro sistema de neurotransmisión que participa en el proceso de la memoria es la serotonina. Se ha reportado que la administración sistémica de para-cloroanfetamina (PCA) a ratas, antes del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria produce un deterioro en la retención. Solana-Figueroa, Salado-Castillo, Quirarte, Galindo y Prado-Alcalá (2002) demostraron que la administración de PCA, previa al entrenamiento, en el estriado produce un deterioro en la retención, probada a las 24 h, observando que los efectos son dependientes del tiempo en el que se realizó la administración; es decir, cuando la administración fue 30 min antes del entrenamiento el deterioro fue menor que cuando se administró 5 min antes del mismo. Prado-Alcalá, Solana-Figueroa, Galindo, Medina y Quirarte (2003a) describieron que los receptores de serotonina de tipo 2 (5-HT₂) son los responsables de este efecto amnésico en este tipo de tarea.

Los hallazgos mencionados anteriormente muestran evidencia sobre la participación de diversos sistemas de neurotransmisión que se encuentran involucrados en el funcionamiento de esta región cerebral.

El estriado es considerado como parte de un sistema de memoria derivado a partir de la hipótesis de sistemas de memorias múltiples (Packard, Hirsh y White, 1989; Poldrack y Packard, 2003; Squire, 2004; Thompson y Kim, 1996).

La hipótesis de sistemas de memorias múltiples surgió a partir del debate acerca de que la memoria, formada a partir del entrenamiento en laberintos, estaba siendo procesada por la construcción de una representación interna establecida por los hábitos o por el establecimiento de un mapa cognitivo y la espera de encontrar el reforzador en un lugar específico. Para corroborar estos fenómenos, Packard y McGaugh (1996) entrenaron a grupos de ratas a recorrer hacia la derecha en el laberinto en T para obtener un reforzador, una vez aprendida la tarea giraron el laberinto 180 grados, así se probó la retención de las ratas en un solo ensayo, si ellas giraban hacia la derecha significó que memorizaron una respuesta y si giraban hacia la izquierda significó que generaron un mapa espacial en su registro de memoria. Los resultados mostraron que ambos tipos de representación fueron manifestados por las ratas, y cuando se incrementaban estímulos externos favorecían la memoria espacial y cuando eran escasos estos estímulos favorecían la memoria de respuesta (girar a la derecha).

Con la finalidad de explorar cuáles sistemas cerebrales sustentaban la memoria, administraron lidocaína en el estriado o el hipocampo de las ratas, una semana después del mismo entrenamiento y encontraron que cuando lo administraron en el estriado, predominó la respuesta de girar hacia la derecha, lo cual indicó que la representación espacial no está dada por esta estructura; mientras que la administración en el hipocampo mostró que las ratas no tuvieron ninguna preferencia, por lo cual concluyeron que el hipocampo es una estructura importante en la memoria de contexto. En una segunda prueba de retención (2 semanas después del entrenamiento) las ratas control mostraron la estrategia de respuesta, mientras que las ratas que se les administró lidocaína en el estriado no presentaron esta conducta; por lo tanto, concluyen que el estriado es una estructura importante para la formación de memorias de tipo estímulo-respuesta o de hábito. Las ratas con lidocaína en el hipocampo presentaron la estrategia de respuesta, demostrando así que no depende de esta estructura la memoria de respuesta (Eichenbaum, 2002; Packard y McGaugh, 1996).

A partir de estos estudios se establece un diseño experimental denominado la doble disociación (ver Tabla 1): la finalidad es demostrar que la alteración en la estructura A, pero no en la B, produce una alteración en la tarea X, pero no en la Y;

mientras que la estructura B, pero no la A, produce una alteración en la tarea Y, pero no en la X. Logrando así una participación selectiva en las estructuras cerebrales (Eichenbaum, 2002).

Tabla 1. Diseño experimental denominado la doble disociación.

Estructura	Función X	Función Y
Lesión en A	Alterada	No alterada
Lesión en B	No Alterada	Alterada

De esta manera, el estriado ha sido incorporado en el sistema de memoria de tipo hábito o de procedimiento, siendo así una estructura importante en el procesamiento y el almacén de la información generada en experiencias que requieran de la asociación de estímulo(s) y la respuesta(s) (McDonald y White, 1993; Packard, 1998; Poldrack y Packard, 2003).

Con los hallazgos descritos anteriormente podemos concluir que el estriado es una estructura con una participación importante en la formación y consolidación de la memoria, y el tipo de memoria en el que participa es el de estímulo-respuesta.

II.4. Participación de los glucocorticoides en los procesos de aprendizaje y memoria

Estructura y biosíntesis

Los corticosteroides son hormonas esteroideas producidas por células de las glándulas adrenales, en la corteza adrenal. Las células que forman parte de la zona glomerular (capa externa) sintetizan aldosterona (conocido como mineralocorticoide), a partir de la actividad enzimática de la corticosterona-metil oxidasa que permite la conversión de la corticosterona en aldosterona. Las células que forman parte de la zona fascicular (capa intermedia) sintetizan glucocorticoides (cortisol y/o corticosterona, en diversas especies de animales, por ejemplo, en los roedores) y las células que forman parte de la zona reticular sintetizan glucocorticoides y andrógenos (deshidroepiandrosterona, DHA). En ambas capas existe una actividad mayor de la enzima 17-hidroxilasa, así la pregnenolona se convierte en 17-OH-pregnenolona, mediante la hidroxilación en el carbono 17 y después se realizan hidroxilaciones en los carbonos 21 y 11 que dan lugar al cortisol. A partir de la pregnenolona, cuando es hidroxilada por la actividad enzimática 21 hidroxilasa, se obtiene la corticosterona. En la zona reticular la hidroxilación en el carbono 17 de la pregnenolona permite que la actividad de la 17-20 liasa extraiga la cadena lateral del carbono 17, formándose la DHA (Pearson, 2000) (Figura 9).

El principal factor estimulante de la secreción de los glucocorticoides es la presencia de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en las células de las capas más internas de la corteza adrenal. Esta hormona es sintetizada en las células de la adenohipófisis a partir de la estimulación del factor liberador de corticotropina (CRF) y de la arginina vasopresina (AVP) que son sintetizadas en las células parvocelulares del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo (Buckingham, 2000). Este sistema neuronal es conocido como eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) (Figura 10) y en condiciones basales presenta patrones de secreción pulsátil y circadiana de las diferentes hormonas que lo componen. En situaciones de estrés físico o psicológico, las estructuras cerebrales implicadas en la regulación de este circuito estimulan el PVN que a su vez activa la cadena de respuestas endócrinas en los distintos componentes del eje (Buckingham, 2000; Herman et al., 2003; López, Akil y Watson, 1999). La importancia de la activación de este eje radica en que permite al organismo adaptarse y

sobrevivir ante situaciones adversas, pero su mantenimiento prolongado es altamente dañino. Los glucocorticoides desempeñan un papel crítico en la terminación de su propia secreción debido a que inhiben la secreción del CRF y de la ACTH en las neuronas que las sintetizan e interacciona con mecanismos específicos en el hipocampo y en otras regiones cerebrales (Joëls et al., 2006).

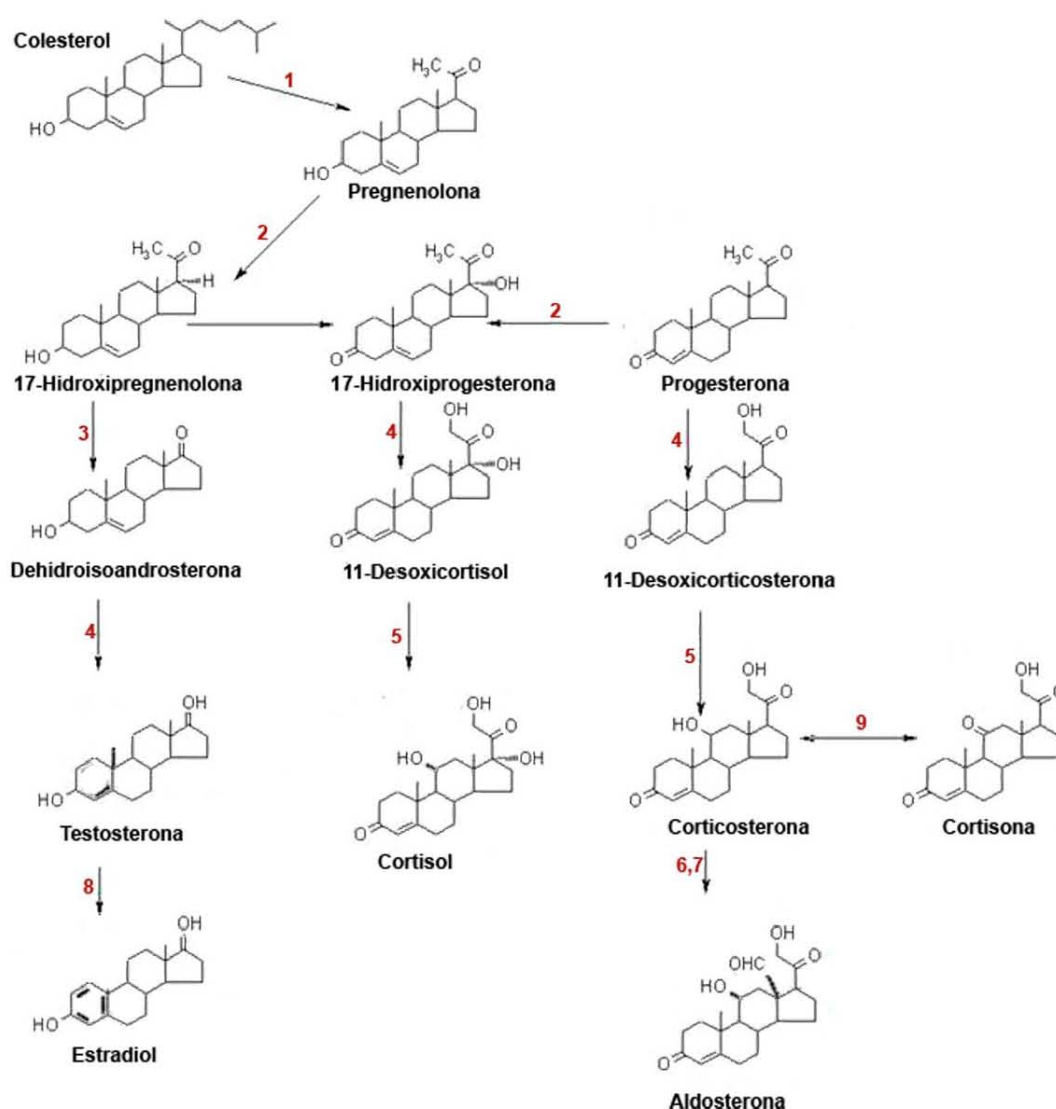


Figura 9. Biosíntesis de los corticosteroides. Los números junto a las flechas indican las enzimas que participan en cada paso. 1, Enzima que corta la cadena lateral del colesterol; 2, 17 hidroxilasa; 3, 17 y 20 liasa; 4, 21 hidroxilasa; 5, 11 beta-hidroxilasa; 6, 18 hidroxilasa; 7, 18-hidroxiesteroide oxidasa; 8, aromatasa y 9, 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y 2. Modificada de Joëls et al., 2006.

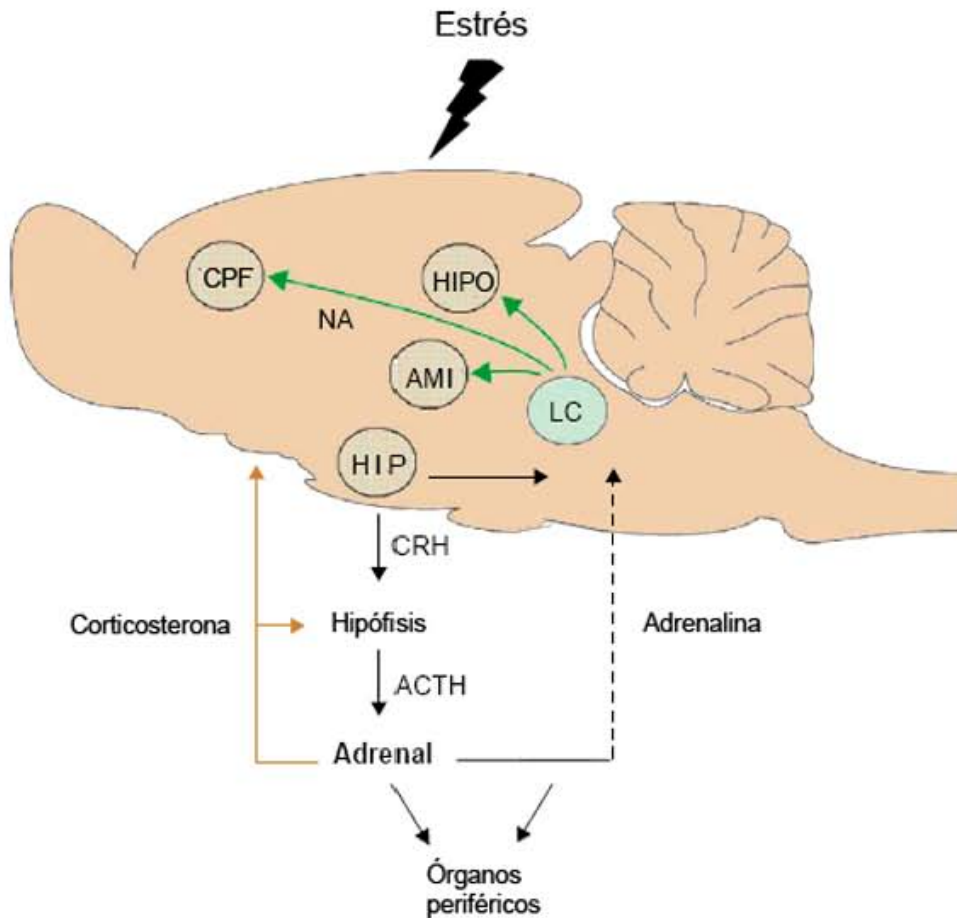


Figura 10. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Uno de los eventos desencadenados por la respuesta de estrés es la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (HIP); esta hormona estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por parte de la adenohipófisis hacia el torrente sanguíneo. La ACTH activa a las células de la glándula adrenal, produciendo así la síntesis y liberación de corticosterona (línea continua anaranjada), la cual cruza la barrera hematoencefálica teniendo así contacto con las neuronas. Por otra parte, otro evento ocurrido durante la respuesta de estrés es la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina, línea punteada) en la glándula adrenal. Estas hormonas no cruzan la barrera hematoencefálica por lo tanto el efecto en el SNC es indirecto. Modificada de Joëls et al., 2006.

Receptores a corticosteroides

Aunque los corticosteroides son hormonas liberadas periféricamente, su naturaleza lipofílica les permite atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al cerebro (Boer y Gaillard, 2006). En el cerebro hay receptores para este tipo de hormonas, los receptores a mineralocorticoides (MRs o receptores Tipo I) y los

receptores a glucocorticoides (GRs o receptores Tipo II). Los receptores a mineralocorticoides se encuentran discretamente localizados en el sistema límbico; mientras que los receptores a glucocorticoides se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, como por ejemplo, en el área septal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el tálamo, la formación reticular mesencefálica, la corteza entorrinal, la corteza insular, el núcleo accumbens, el bulbo olfatorio, el cerebelo y el estriado (Bohus, 1970b; Cintra et al., 1994; Endröczy, 1972; Morimoto et al., 1996).

Ambos receptores difieren en su afinidad por los corticosteroides y a los ligandos sintéticos. Los MRs tienen alta afinidad ($K_d \sim 0.5-1$ nM) por la aldosterona, la corticosterona y el cortisol, y son ocupados ante los niveles basales de estas hormonas (Reul y de Kloet, 1985; Reul, de Kloet, van Sluijs, Rijnberk y Rothuizen, 1990). Los GRs tienen mayor afinidad a los ligandos sintéticos, tales como la dexametasona y el RU28362; tienen baja afinidad ($K_d \sim 10-30$ nM) por la corticosterona y el cortisol; sin embargo, cuando los niveles del cortisol y la corticosterona son muy altos (como durante el pico del ciclo circadiano o en la respuesta de estrés) los receptores a glucocorticoides son ocupados (Dallman, 2000; Reul y de Kloet, 1985; Reul, et al., 1990; Sutanto y de Kloet, 1987).

Corticosteroides en la memoria y su aprendizaje

Un punto que es de interés resaltar es que los receptores a glucocorticoides son encontrados en estructuras relacionadas en los procesos de aprendizaje y memoria, como lo son el hipocampo, la corteza cerebral, la amígdala, el estriado, entre otras, lo cual ha hecho pensar en su participación en las funciones cognitivas. Asimismo, se ha propuesto que por el clásico papel de los GRs en la modulación de la transcripción génica éstos podrían tener importantes consecuencias en las características funcionales y estructurales del sistema nervioso, y de alguna determinada forma podrían incluirse en los procesos neurobiológicos implicados en la formación de la memoria (Sandi, 2003).

A partir de estos supuestos se han realizado diversas investigaciones para conocer el papel de los corticosteroides (de aquí en adelante, nos referiremos con esta palabra exclusivamente al cortisol y la corticosterona, dejando así el término glucocorticoides cuando me refiera a los receptores) en la memoria. Entre los pioneros

en este tema se encuentran McEwen, Weiss y Schwartz (1968) quienes demostraron por primera vez que la corticosterona se une a los receptores de neuronas hipocampales en la rata, proponiendo que esta estructura juega un papel importante en la mediación de los efectos conductuales de los corticosteroides.

Años más tarde, de Wied tratando de explicar estos efectos propuso que debido a que los corticosteroides pueden inhibir la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis, seguramente los efectos conductuales generados por dichas hormonas podrían deberse al bloqueo de la liberación de ACTH. Sin embargo, en su estudio determinó que la influencia de los corticosteroides en tareas de evitación es independiente de la ACTH (de Wied, van Wimersma-Greidanus, Bohus, Urban y Gispen, 1976). Bohus (1970a) demostró que la corticosterona produce efectos conductuales (mejoría en la memoria) en ratas hipofisectomizadas y la implantación local de corticosteroides en estructuras límbicas simula el efecto conductual de cuando son administrados sistémicamente, sin que haya una marcada reducción de la liberación de ACTH.

A partir de estos primeros estudios, se han realizado recientemente varios experimentos en los que se ha demostrado que los corticosteroides participan en la memoria de trabajo (Diamond, Park, Heman y Rose, 1999; Lupien, Gillin y Hauger, 1999; Nathan, Griffith, McReynolds, Hahn y Roozendaal, 2004; Roozendaal, McReynolds y McGaugh, 2004a), en la evocación de la información (de Quervain, Roozendaal y McGaugh, 1998; de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh y Hock, 2000; de Quervain et al., 2003; Nathan et al., 2004; Okuda, Roozendaal y McGaugh, 2004; Roozendaal et al., 2001; Roozendaal, 2002; Roozendaal, Griffith, Buranday, de Quervain y McGaugh, 2003; Roozendaal, de Quervain, Schelling y McGaugh, 2004b; Roozendaal, Hahn, Nathan, de Quervain y McGaugh, 2004c), en la extinción de la memoria (Ader, Weijnen y Moleman, 1972; Bohus 1970b; Bohus y de Kloet, 1981; van Wimersma-Greidanus, 1970; Yang, Chao y Lu, 2006) y en la consolidación de la memoria (McGaugh, 2000, 2005; Roozendaal, 2002; Roozendaal, Okuda, de Quervain y McGaugh, 2006a; Sandi, 2003).

Corticosteroides en la memoria de largo plazo

Debido a que el interés en este trabajo es el estudio de la participación de los corticosteroides en la memoria de largo plazo abordaré en los párrafos siguientes los hallazgos encontrados en la formación de este tipo de memoria.

Una de las estrategias metodológicas para el estudio de las funciones del eje HHA es el uso de tareas que permitan generar una experiencia aversiva de aprendizaje en los sujetos, como por ejemplo el uso del laberinto acuático en las ratas, de tal manera que la intervención farmacológica o quirúrgica (adrenalectomía) permite alterar los niveles plasmáticos de los corticosteroides liberados. En esta tarea las ratas son capaces de aprender en un día (después de varios ensayos) a encontrar una plataforma (oculta o visible) en un laberinto de agua.

En 1992, Oitzl y de Kloet mostraron la participación diferencial de los MRs y los GRs en el proceso de memoria. Cuando en ratas bloquearon, por vía intraventricular, los GRs, interrumpieron la consolidación de la información; y reportaron que el bloqueo de estos receptores no afecta la adquisición ni la evocación de la memoria, solamente produce efectos en el almacenamiento de la información; mientras que el bloqueo de los MRs no interfirió con el procesamiento de información sino solamente, con el patrón conductual de búsqueda de la plataforma.

Se ha postulado que el papel de los receptores a mineralocorticoides en el condicionamiento de tareas motivadas aversivamente consiste en la evaluación que hace el sujeto de la situación en la que se encuentra en determinado momento y en la selección de las respuestas o cambio de estrategias correspondientes al ambiente, por lo que se ha propuesto que los MRs modulan el aprendizaje. Mientras que el papel de los receptores a glucocorticoides es el restablecimiento de la homeostasis del organismo, durante una situación de estrés; así como también, en el proceso de memoria (de Kloet, Oitzl y Joëls, 1993; Oitzl y de Kloet, 1992).

Resultados similares fueron reportados por Roozendaal, Bohus y McGaugh (1996a), quienes encontraron que la inyección sistémica de metirapona (fármaco que bloquea la síntesis de corticosteroides) en ratas produjo aumento en la latencia de llegada a la plataforma; es decir, produjo deterioro en la retención de la tarea aprendida en el laberinto acuático. En otro estudio demostraron que la adrenalectomía en ratas,

realizada de 4 a 5 días antes de un entrenamiento del laberinto acuático, produjo deterioro en la memoria espacial; y este efecto fue revertido por dexametasona, administrada inmediatamente después del entrenamiento (Roozendaal, Portillo-Marquez y McGaugh, 1996b). Asimismo, se ha reportado que la adrenalectomía en ratas produjo deterioro en la memoria de una tarea de tipo espacial y que la administración sistémica de un agonista a GRs, produjo mejoría en la retención de esta tarea (Vaheer, Luine, Gould y McEwen, 1994).

Sandi, Loscertales y Guaza (1997) propusieron que los efectos de la corticosterona en la memoria deberían de ser dependientes de la experiencia; es decir, si variaban la temperatura del agua observarían efectos diferenciales producidos por esta hormona. Así que entrenaron a ratas en el laberinto acuático empleando una de 2 temperaturas, 19 ó 25 grados centígrados y encontraron que la memoria era mucho mejor con el agua de menor temperatura. Cuando midieron los niveles de corticosterona, después del entrenamiento, se dieron cuenta de que los niveles eran mayores en el grupo entrenado con el agua a 19 grados centígrados y reportaron que si a las ratas entrenadas con la temperatura de 25 grados les administraban corticosterona después del entrenamiento, las ratas mostraban mejoría en la memoria y este efecto fue dosis-dependiente. De esta manera mostraron que el efecto de la corticosterona administrada es dependiente de la experiencia del aprendizaje ya que la concentración final de esta hormona es un factor crítico para determinar el efecto cognitivo.

Este supuesto fue mostrado con el uso de otro tipo de tarea que es la del reconocimiento de objetos; esta tarea está basada en que cierto tipo de animales tienden a explorar más un objeto novedoso que uno familiar. Durante el entrenamiento las ratas fueron expuestas a un objeto novedoso durante tres minutos y terminaba la sesión. Ante esta circunstancia no hay un estímulo aversivo en la tarea, por lo que esta experiencia ocurre en condiciones de bajo estrés. Cuando en la sesión de prueba las ratas fueron colocadas en la misma situación, pero con otro objeto novedoso (no familiar) las ratas presentaron un comportamiento similar de novedad; sin embargo, las ratas que fueron expuestas a un periodo de habituación en la caja de entrenamiento redujeron esta respuesta de novedad, medida por el tiempo de exploración al objeto. La

administración sistémica de corticosterona después del entrenamiento produjo incremento en la retención (mayor discriminación) en las ratas sin habituación y este efecto fue dependiente de la dosis (Okuda et al., 2004).

Con los resultados de los reportes citados podemos observar que los efectos de los corticosteroides son dependientes de la concentración de éstos en el organismo y se ha descrito que los efectos se manifiestan en una curva dosis-respuesta en forma de U invertida. Es decir, con niveles moderados de corticosterona hay un efecto facilitatorio en la retención de la información; con niveles bajos y altos no hay efectos, y con niveles muy altos hay un deterioro (Cottrell y Nakajima, 1977; Joëls et al., 2006; Kovács, Telegdy y Lissák, 1977; Sandi y Rose, 1994b, 1997).

Con la finalidad de manipular la intensidad del estímulo aversivo se ha empleado otro tipo de tareas, como la tarea de miedo condicionado en donde se asocia un estímulo auditivo con un choque eléctrico (de baja intensidad) en las patas. Recientemente se mostró que la administración sistémica de corticosterona inmediatamente después de esta tarea, produjo facilitación de la memoria, 24 horas después del entrenamiento (Hui et al., 2004; Roozendaal et al., 2006b).

Empleando la tarea de miedo condicionado al contexto, Cordero y Sandi (1998) entrenaron a ratas utilizando choques eléctricos de 3 intensidades diferentes (con una duración de un segundo cada uno y con un intervalo de 60 segundos entre ellos) y realizaron pruebas de retención a las veinticuatro horas y a los siete días. El tratamiento de antagonistas a GRs (vía intraventricular) produjo deterioro en la memoria, veinticuatro horas después del entrenamiento, en las ratas que recibieron una intensidad moderada de choque eléctrico; mientras que el tratamiento de antagonistas a MRs no produjo efectos. Además, la administración sistémica de corticosterona produjo el efecto de facilitación en la memoria a las veinticuatro horas y a los siete días, en las ratas entrenadas con el choque eléctrico de baja intensidad.

Las tareas de evitación inhibitoria son las más empleadas para el estudio de los efectos de los corticosteroides en la memoria. A continuación citaré algunos de los estudios en los que se han demostrado los efectos de los corticosteroides ante manipulaciones farmacológicas sistémicas y/o directamente en una estructura cerebral.

En un estudio emplearon una solución de metilnortriptilato (fármaco que tiene un sabor amargo, lo cual es desagradable para los pollos) en diferentes concentraciones. Una concentración alta (80 %) expuesta a los pollos produjo buena retención en la tarea de evitación inhibitoria, mientras que una concentración baja (40 %) produjo un nivel de retención bajo. Cuando se les administró sistémicamente metirapona o aminoglutetimida (fármaco que también bloquea la síntesis de corticosteroides), los pollos que fueron entrenados empleando la concentración alta de metilnortriptilato disminuyeron su respuesta de evitación (Loscertales, Rose y Sandi, 1997).

En otro estudio se reportó que cuando un grupo de ratas es sobrerreforzado (reciben un estímulo aversivo de alta intensidad) en una tarea de evitación inhibitoria, y se inhibe la síntesis de corticosterona con metirapona, las ratas no recuerdan bien la tarea, es decir, la retención de la información disminuyó. Además, en este mismo estudio se comprobó que estos efectos se manifiestan cuando las ratas fueron probadas 48 horas después del entrenamiento (memoria de largo plazo) y no cuando fueron probadas 30 minutos después (memoria de corto plazo) (Medina, 2000).

Existen varios estudios en los que se ha demostrado que la administración sistémica de dexametasona (un glucocorticoide sintético) produce mejoría en la memoria y este efecto es dependiente de la dosis (Abercrombie, Kalin, Thurow, Rosenkranz y Davidson, 2003; Buchanan y Lovallo, 2001; Quirarte, Roozendaal y McGaugh, 1997; Roozendaal, Williams y McGaugh, 1999a; Zorawski y Killcross, 2002).

Los efectos en la memoria son dependientes de la dosis, de tal manera que dosis moderadas producen una mejoría en la memoria, mientras que dosis bajas y altas no producen efectos. Estos datos son consistentes con los efectos encontrados al administrar agonistas o antagonistas a los receptores a glucocorticoides en alguna estructura cerebral. Por ejemplo, en un estudio realizado en pollos, se encontró que la corticosterona administrada en el hiperestriado intermedio ventro-medial mejoró la memoria en una tarea de evitación inhibitoria y este efecto fue bloqueado en animales previamente tratados con antagonistas de receptores a glucocorticoides, pero no con antagonistas de receptores a mineralocorticoides. Los autores concluyeron que la activación de los receptores a glucocorticoides por la corticosterona es necesaria para el establecimiento de la memoria (Sandi y Rose, 1994a, b).

Efectos similares fueron encontrados en otro estudio en donde administraron un agonista de los GRs en el núcleo basolateral de la amígdala en ratas. El agonista mejoró la retención de la información en la tarea de evitación inhibitoria, cuando fue probada a las 48 horas después del entrenamiento, y este efecto fue dependiente de la dosis; mientras que la administración del mismo agonista en el núcleo central de la amígdala no produjo efectos. En este experimento además de sugerir nuevamente la especificidad de los GRs en la facilitación de la memoria en este tipo de tarea, especifican que el núcleo basolateral de la amígdala participa en la formación de la memoria en contraste con el núcleo central de la amígdala (Roozendaal y McGaugh, 1997b).

Otra estructura en donde la activación de los GRs produce efectos facilitadores en la memoria es el hipocampo. Roozendaal y McGaugh (1997b) administraron diferentes dosis de un agonista a GRs en el hipocampo dorsal de ratas entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria y cuando se realizó la prueba de retención, 48 horas después del entrenamiento, las ratas mostraron facilitación en la retención de la tarea. La administración de agonistas a GRs en el núcleo del tracto solitario produjo efectos similares. En ambos casos los efectos fueron dependientes de la dosis (Roozendaal y McGaugh, 1997b; Roozendaal, Nguyen, Power y McGaugh, 1999b).

Estudios en humanos han mostrado resultados consistentes con los resultados de estudios en modelos animales. Nater et al. (2006) encontró que las personas que fueron sometidas a una situación de estrés social presentaron facilitación en la memoria de tareas de tipo memoria prospectiva (en donde las personas tienen que recordar acontecimientos que deben realizar en un futuro cercano, por ejemplo tomar un medicamento cada dos horas), en comparación con aquellas personas que no fueron sometidas al estrés social.

Como puede observarse, hay varios estudios que sustentan la participación de los corticosteroides en la formación de la memoria ya sea por el incremento de los niveles de corticosterona en plasma debido a la experiencia de aprendizaje, por su administración o bloqueo sistémico, o por la administración de agonistas o antagonistas en diferentes sitios cerebrales, lo cual demuestra que los corticosteroides de alguna

manera están participando en los mecanismos neuronales que se desencadenan para formar la memoria.

Con respecto a las diferentes estructuras cerebrales se ha propuesto además, una posible interacción entre ellas y se ha demostrado que la amígdala juega un papel importante en la modulación de estos efectos hormonales, incluso ha surgido el supuesto de que el núcleo basolateral de la amígdala participa como el “orquestador” (McGaugh, 2000) de la actividad neural de las estructuras cerebrales anteriormente estudiadas. (McGaugh, 2000, 2002, 2004; Nathan et al., 2004; Roozendaal, 2002; Roozendaal et al., 2006a).

Resumiendo, hay extensa evidencia experimental sobre la participación de los corticosteroides en los mecanismos mnémicos; cuando son activados los receptores a glucocorticoides en diferentes estructuras cerebrales como el hipocampo, la amígdala, el núcleo del tracto solitario y la corteza prefrontal, se produce facilitación de la memoria (Bohus y de Kloet, 1981; Gold y McGaugh, 1977; Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y McGaugh, 1996; Roozendaal et al., 1999a; Roozendaal, 2002; Roozendaal et al., 2004a; Sandi y Rose, 1994b; Sandi et al., 2005). Sin embargo, hay otras estructuras cerebrales, que poseen dentro de su constitución neuronal receptores a glucocorticoides que participan en los procesos de memoria. Dichas estructuras requieren ser exploradas, con la finalidad de conocer más acerca de los sistemas de memoria, así surgió el interés por determinar si la activación de los receptores a glucocorticoides estriatales es importante para la formación de la memoria.

III. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Desde el siglo pasado se ha ido desarrollando el conocimiento sobre la neurobiología de la memoria. Así, se reconoce cada vez más la interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, encontrándose que la activación de ambos sistemas determina el almacenamiento de la información aversiva y su evocación posterior. Para ello, se han empleado tareas motivadas aversivamente ya que la respuesta de estrés generada por este tipo de experiencias produce la liberación de las hormonas adrenales, las cuales modulan los procesos de aprendizaje y de memoria (Cahill, Roozendaal y McGaugh, 1997; McGaugh, 2005; Roozendaal, 2002; Roozendaal et al., 2006b; Sandi, 2003).

Gold y van Buskirk (1976) fueron los primeros en demostrar que las hormonas adrenales participan en el proceso de consolidación de la memoria. Ellos inyectaron la hormona adrenalina en ratas entrenadas en un paradigma aversivo de un solo ensayo. La adrenalina administrada inmediatamente después del aprendizaje mejoró la memoria, cuando la tarea se probó un día después. Los efectos de la droga se encontraron cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento, pero no cuando se administró 30 min después. Se obtuvo una curva dosis-respuesta en forma de U invertida, en donde los efectos óptimos de mejoría se encontraron con las dosis medias, mientras que las bajas o altas fueron menos efectivas.

Las hormonas adrenocorticales también están involucradas en el almacenamiento de la memoria. Por ejemplo, la adrenalectomía deterioró la memoria espacial de ratas entrenadas en un laberinto de agua y la administración sistémica después del entrenamiento de dexametasona, un glucocorticoide sintético, produjo recuperación de la memoria en ratas con adrenalectomía (Oitzl, Sutanto y de Kloet, 1990).

Los corticosteroides producen efectos duales sobre la memoria, dependiendo de las dosis que se usan: dosis moderadas de corticosterona producen mejoría, dosis bajas y altas no tienen efectos y dosis muy altas producen deterioro en la retención de la tarea (Cottrell y Nakajima, 1977; Kovács et al., 1977).

En pollos se encontró que la corticosterona mejoró la memoria, cuando fueron entrenados en una tarea de evitación pasiva y este efecto fue bloqueado en animales

previamente tratados con antagonistas glucocorticoides, pero no con antagonistas mineralocorticoides (Sandi y Rose, 1994a). Estudios con ratas demostraron que la administración sistémica de dexametasona (agonista glucocorticoide sintético) produjo una mejoría en la memoria, estos efectos fueron dependientes de la dosis (Quirarte et al., 1997; Roozendaal et al., 1999a).

Las evidencias citadas en párrafos anteriores indican que tanto las hormonas adrenomedulares como las adrenocorticales pueden modular el almacenamiento de la memoria.

Los corticosteroides entran rápidamente al cerebro y se unen principalmente a los receptores a glucocorticoides. Se ha reportado que los receptores a mineralocorticoides (MRs), son ocupados en niveles basales por la corticosterona circulante, mientras que los receptores a glucocorticoides (GRs), llegan a ser ocupados durante el estrés y el pico circadiano (Reul et al., 1990; Reul et al., 2000; Sutanto y de Kloet, 1987).

Con el uso de los procedimientos de inmunohistoquímica y de hibridación *in situ* se ha estudiado la topografía de los MRs y de los GRs en animales intactos. Se sabe que existen GRs en el sistema límbico (hipocampo, septum) y en el núcleo paraventricular del hipotálamo (Fuxe et al., 1985). Se han encontrado también niveles moderados de GRs en algunos núcleos talámicos, en el núcleo central de la amígdala, y en áreas estriatales (Cintra et al., 1994). Los MRs tienen alta densidad en el área hipocampal CA2 y en el subiculum dorsomedial, en el área hipocampal CA1, CA3, CA4 y el giro dentado. También se ha observado en el hipotálamo anterior, en el órgano subfornical y en los plexos coroideos (Ahima, Krozowski y Harlan, 1991).

Son pocas las estructuras en las que se ha demostrado la especificidad funcional de los GRs en la formación de la memoria. Por ejemplo, en el hipocampo, en donde se sabe que hay una alta densidad de los receptores GRs, se ha observado que la presencia de niveles altos o la ausencia de corticosteroides tiene como resultado cambios morfológicos en las dendritas de las neuronas que lo componen (Gould, Woolley y McEwen, 1991). En otro estudio de aprendizaje espacial, realizado en el laberinto acuático de Morris, se demostró la participación diferencial de los MRs y los GRs. El bloqueo por vía intraventricular de los GRs interrumpió la consolidación de la

información, sin afectar la adquisición o la evocación de la información almacenada; en contraste, el bloqueo de los MRs no interfirió con el procesamiento de información sino solamente, con el patrón conductual de búsqueda (Oitzl y de Kloet, 1992).

Empleando la tarea de evitación inhibitoria, se demostró que la administración de agonistas de receptores a glucocorticoides en la amígdala de ratas, específicamente en el núcleo basolateral, produjo mejoría en la retención (Roosendaal y McGaugh, 1997b). Efectos similares fueron encontrados cuando se administraron agonistas a GRs en el hipocampo y en el núcleo del tracto solitario, inmediatamente después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria, produciendo efectos dependientes de las dosis (Roosendaal y McGaugh, 1997a; Roosendaal et al., 1999a).

A pesar de las evidencias que indican que los corticosteroides participan en el establecimiento de la memoria no se sabe si tienen efectos similares en otras estructuras importantes para el almacenamiento de la información como lo es el estriado.

Una de las estructuras cerebrales más estudiadas en relación con los procesos de aprendizaje y memoria es el estriado (Packard y Knowlton, 2002). Las primeras evidencias señalaron que cuando se interfiere con su actividad normal, ya sea a través de su lesión (Divac y Oberg, 1979; Dunnett y Iversen, 1981; Glick y Greenstein, 1973; Kirkby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Sandberg et al., 1984; Winocur, 1974) o con la actividad neural de la estructura (Prado-Alcalá, Grinberg-Zylberbaum, Alvarez-Leefmans y Brust-Carmona, 1973; Prado-Alcalá et al., 1975; Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980a; Wyers, Deadwyler, Hirasuna y Montgomery, 1973) los sujetos presentan deficiencias en la respuesta condicionada estudiada.

En otro grupo de estudios se ha reportado que si se afectan los sistemas neuroquímicos de dicha estructura, como los dopaminérgicos (Fibiger, Phillips y Zis, 1974; Kim y Routtenberg, 1976; Staubli y Huston, 1978), GABAérgicos (Salado-Castillo et al., 1996), colinérgicos (Haycock, Deadwyler, Sideroff y McGaugh, 1973; Lachowicz et al., 2001; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 1972) y los serotoninérgicos (Prado-Alcalá et al., 2003a; Solana-Figueroa et al., 2002) también se deteriora la respuesta aprendida (Bermúdez-Rattoni y Prado-Alcalá, 2001).

Una de las tareas en la cual se conoce que está involucrado el estriado es la de evitación inhibitoria. McDonald y White (1993) han propuesto que en este tipo de tarea están implicados diferentes tipos de memoria; es decir, una memoria emocional, porque posee un alto contenido emocional, ya que durante el entrenamiento de esta tarea se emplea un choque eléctrico aplicado en las patas de la rata; una memoria espacial ya que se establece la memoria mediante claves espaciales y una memoria de procedimiento, ya que implica la asociación de estímulos y respuestas. En este último tipo de memoria está implicado el estriado.

Diferentes investigaciones mostraron que si se administra en el estriado antero-dorsal, poco después del entrenamiento, escopolamina o atropina (bloqueadores colinérgicos) la retención, medida 24 horas después, disminuye (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Haycock et al., 1973; Prado-Alcalá et al., 1980a, 1981, 1985; Prado-Alcalá, Signoret-Edward, Figueroa, Giordano y Barrientos, 1984). Además, se observó que al incrementar la dosis de atropina aumenta la magnitud de la amnesia producida; y si el bloqueo intraestriatal es más cercano, en tiempo, al momento de entrenamiento se observa el mismo efecto (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá et al., 1981, 1985).

Carey et al. (2001) reportaron que la administración de un antagonista a receptores muscarínicos M_2 en el estriado produce un efecto facilitador en la retención de una tarea de evitación inhibitoria, debido a que este receptor al ser bloqueado permite un incremento en los niveles de acetilcolina en la estructura porque no la recaptura.

Los estudios anteriores indican que el estriado juega un papel muy importante en la consolidación de la memoria y que varios sistemas neuroquímicos participan en este proceso; también es una estructura en donde existen GRs; sin embargo, la función de estos receptores no se ha explorado. Es por eso que en este trabajo se plantea el estudio de la posible participación de dichos receptores en el proceso de memoria, utilizando la tarea de evitación inhibitoria y una modificación de ésta, por las siguientes razones: 1) a partir de la propuesta de sistemas múltiples de la memoria de McDonald y White (1993) se ha considerado al estriado como una estructura importante para el almacenamiento de memorias de tipo estímulo-respuesta; 2); no se ha realizado un

estudio que determine la participación de los receptores a glucocorticoides estriatales en la formación de la memoria y 3) diversos investigadores han planteado un modelo con la finalidad de explicar los sistemas cerebrales que participan en la modulación de las memorias de experiencias de aprendizajes aversivos, en el cual se propone que debido a que las hormonas corticoadrenales liberadas por el estrés cruzan la barrera hematoencefálica permitiendo así el acceso a estructuras cerebrales que tienen un papel importante en la formación de la memoria.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen estudios que demuestran la participación del estriado en los procesos de aprendizaje y memoria (Packard y Knowlton, 2002). El estriado forma parte del sistema múltiple de memorias y es una estructura necesaria para el establecimiento de la memoria de la tarea de evitación inhibitoria. Se sabe que si se lesiona dicha estructura o se altera su actividad eléctrica normal, el sujeto presenta amnesia (Divac y Oberg, 1979; Kirkby y Kimble, 1968; Prado-Alcalá et al., 1973, 1975, 1980a). De igual forma, se ha reportado que si se interfieren los diversos sistemas o vías de neurotransmisión (sistemas dopaminérgico, GABAérgico, colinérgico y serotoninérgico) que hay en esta estructura se presenta pérdida del almacenamiento de la información aprendida (Fibiger et al., 1974; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 2003a, b; Salado-Castillo et al., 1996).

Por otra parte, se han realizado una serie de estudios que sugieren la participación de los corticosteroides en el proceso de consolidación de la memoria (Oitzl y de Kloet, 1992; Oitzl, Fluttert y de Kloet, 1998; Roozendaal, 2003; Sandi y Rose, 1994a, b). Se sabe que hay receptores a glucocorticoides (GRs o Tipo II) distribuidos ampliamente en diferentes zonas del SNC, incluyendo al estriado (Cintra et al., 1994; Morimoto et al., 1996); sin embargo, no se sabe el papel que juegan estos receptores en el proceso de la memoria. El presente trabajo se realizó en dos partes. La primera consta de cuatro experimentos que tuvieron como finalidad determinar la participación de los corticosteroides estriatales durante el proceso de consolidación de la memoria, en ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria. La segunda parte está formada por tres experimentos con los cuales se intentó responder la pregunta de cuál es el tipo de memoria en el que participan los receptores a glucocorticoides del estriado, específicamente si participan en la formación de la memoria de contexto o de la estimulación nociceptiva, y para ello utilizamos la tarea de evitación inhibitoria modificada.

V. PRIMERA PARTE EXPERIMENTAL

V.1. Hipótesis

1. La corticosterona administrada bilateralmente en el estriado, después del entrenamiento, facilitará la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.
2. La facilitación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria, debida a la administración bilateral de corticosterona en el estriado, presentará un efecto dependiente del momento de la administración (gradiente de consolidación).
3. La administración bilateral en el estriado de un antagonista de los receptores a glucocorticoides, bloqueará el efecto de facilitación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria producido por la administración intraestriatal de corticosterona.

V.2. Objetivos

General

Determinar si los corticosteroides en el estriado de la rata participan en el proceso de consolidación de la memoria.

Específicos

1. Determinar si la participación de los corticosteroides en el estriado sobre la consolidación de la memoria, presenta efectos dependientes del tiempo de la administración después del entrenamiento (gradiente de consolidación).
2. Determinar si los corticosteroides en el estriado participan en la consolidación de la memoria, activando los receptores a glucocorticoides.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

Todos los experimentos se realizaron de acuerdo a los lineamientos del Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, para el uso de animales experimentales y está acorde a las normas estipuladas en la “Guide for Care and Use of Laboratory Animals” del NIH (ILAR, 1996).

VI.1. Sujetos

Ratas machos (para evitar posibles efectos generados por las variaciones hormonales de las hembras), de la cepa Wistar, obtenidas del bioterio del Instituto de Neurobiología, con un peso entre 250 a 350 g en el momento de la cirugía. Todas las ratas permanecieron de manera individual en cajas habitación (47.5 cm de largo, 26 cm de ancho y 20 cm de profundidad), con alimento y agua *ad libitum*, en el bioterio del laboratorio con temperatura controlada ($24^{\circ}\text{C} \pm 1$) y un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad (el encendido de la luz fue a las 7:00 am). Los animales ingresaron al bioterio del laboratorio por lo menos una semana antes de la cirugía con la finalidad de que se adaptaran a las nuevas condiciones ambientales.

VI.2. Cirugía

Los sujetos fueron sometidos a una intervención quirúrgica. Cada animal fue anestesiado utilizando una dosis de pentobarbital sódico (50 mg/kg; Sedalphorte; Salud y Bienestar Animal, S.A. de C.V.) y se les administró atropina¹ (0.4 mg/ml; Atropisa; Laboratorios Pisa; S.A de C.V.) para evitar complicaciones respiratorias; ambos fármacos fueron aplicados por vía intraperitoneal.

Una vez anestesiado el animal², se le rasuró la piel del cráneo y se fijó en el aparato estereotáxico (Stoelting, CO; Illinois). Se limpió esta zona con una solución

¹ La atropina es un parasimpaticolítico que impide la interacción de la acetilcolina con los receptores de las células efectoras, particularmente en el corazón y las glándulas salivales. La atropina inhibe la salivación y la secreción nasofaríngea y anula los efectos vagolíticos de la anestesia por barbitúricos.

² Durante este estado se anulan la conciencia, la sensación de dolor y los reflejos espinales; los músculos se relajan y desaparecen los movimientos coordinados. Lang y Hughes (1979).

antiséptica y se hizo una incisión de 1.5 cm de largo en sentido anteroposterior en la parte media de la cabeza. Se levantó el tejido perióstico y se hizo un orificio a través del cual se introdujo una cánula guía de 11 mm de largo fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 23. La implantación de las cánulas en el estriado anterodorsal fue bilateral de acuerdo a las coordenadas obtenidas del atlas para cerebro de rata de Paxinos y Watson (1998): anteroposterior (AP), 0.0 mm de bregma; mediolateral (ML), ± 3.2 mm de la línea media; y dorsoventral (DV), -4.3 mm de la superficie del hueso y la implantación de las cánulas en la corteza parietal fue bilateral de acuerdo a las coordenadas AP, 0.0 mm de bregma; ML, ± 3.2 mm de la línea media; y DV, -0.8 mm de la superficie del hueso.

Las cánulas y dos tornillos fueron anclados al hueso, y fueron fijados con cemento dental. Las cánulas fueron fabricadas con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 23, con 11 mm de largo y un diámetro de 0.012 mm y una vez colocadas las cánulas se les colocó un tapón que fue retirado para la administración de drogas.

Al término de la implantación se les inyectó subcutáneamente 1.5 ml de solución salina isotónica para evitar deshidratación. Las ratas permanecieron una semana en el bioterio antes de ser entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria.

VI.3. Manipulación

Las ratas fueron manipuladas en tres días diferentes antes de iniciar el experimento, siguiendo el mismo horario en el que se desarrollaron las sesiones de entrenamiento y de prueba, entre 9 y 3 de la tarde. La manipulación duró de tres a cinco minutos por rata, y consistió en sacarla de su caja, revisar los taponos y sujetarla simulando la infusión de las sustancias. En el último día de manipulación se colocó un inyector falso con las medidas de la aguja empleada durante la infusión (12 mm).

VI.4. Aparatos

El entrenamiento y la prueba se llevaron a cabo en una caja de evitación inhibitoria (61 cm de largo, 30 cm de ancho y 30 cm de profundidad) con dos compartimientos del mismo tamaño (30 cm de largo, 30 cm de ancho y 30 cm de profundidad cada uno) separados por una puerta tipo guillotina. Un compartimiento “de seguridad” que está más iluminado que el otro y tiene una rejilla en el piso. El otro compartimiento “de castigo” es oscuro y las paredes laterales son en forma de V, de acero inoxidable, las cuales llegan al piso del compartimiento (justo a la mitad del compartimiento) y tienen una distancia entre ellas de 1.5 cm. Estas láminas pueden ser electrificadas por un estimulador de corriente constante (Coulbourn Instruments, U.S.A.). La duración de la aplicación de los estímulos, las latencias de entrada y de retención fueron medidas automáticamente con la ayuda de equipo electromecánico.

La cámara de condicionamiento está ubicada en un cuarto (2.40 m de largo, 1.80 m de ancho y 2.50 m de alto) sonoamortiguado y oscuro provisto de un enmascarador de ruido.

VI. 5. Tarea de evitación inhibitoria

Se entrenaron grupos independientes de animales en la tarea de evitación inhibitoria con diferentes intensidades de choque eléctrico. Durante el entrenamiento cada animal fue colocado en el compartimiento de seguridad de la cámara de condicionamiento, y diez segundos después la puerta de separación fue abierta; la latencia para pasar al compartimiento de castigo fue medida (latencia de entrada). Una vez en este compartimiento la puerta se cerró y se aplicó un choque eléctrico a través del piso y luego se regresó el animal a su caja habitación. El choque eléctrico tuvo una duración de 1 seg; la intensidad empleada es definida en la sección de grupos y tratamientos.

Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se evaluó la retención de la experiencia aversiva. Esta sesión se realizó de la misma manera como ya fue descrito en el entrenamiento con la excepción de que no se aplicó el choque eléctrico. Se midió el tiempo que la rata tardó en pasar al compartimiento de castigo (latencia de

retención), si el animal no pasaba en el transcurso de 600 seg se daba por terminada la sesión.

VI.6. Grupos y Tratamientos:

VI.6.1. Experimento I

Se entrenaron grupos independientes de animales en la tarea de evitación inhibitoria con diferentes intensidades de choque eléctrico (0.4, 0.45, 0.5 ó 0.6 mA), con la finalidad de tener una ejecución suficiente que pudiera mostrar una memoria susceptible a la facilitación. Todos los sujetos fueron inyectados bilateralmente en el estriado con el vehículo de la corticosterona (salina más etanol al 2%; 1.0 μ l/min), inmediatamente después del entrenamiento. Un grupo no recibió choque eléctrico en el entrenamiento. A las ratas se les midió la retención de la tarea 48 horas después de la sesión de entrenamiento.

VI.6.2. Experimento II

Se hizo una curva dosis-respuesta de corticosterona ($C_{21}H_{30}O_4$) obtenida de los laboratorios Sigma-Aldrich Inc. Ésta fue disuelta en etanol (MERCK) al 100% y después fue diluida con solución salina hasta obtener la concentración apropiada. La concentración final de etanol fue al 2 % en todas las dosis. Se inyectó una de cinco dosis diferentes (5.0, 10.0, 20.0, 30.0 ó 60.0 ng en 1.0 μ l/min) bilateralmente en el estriado anterodorsal inmediatamente después del entrenamiento. Las ratas fueron entrenadas con una intensidad de choque eléctrico de 0.45 mA y se midió la retención de la tarea 48 horas después de la sesión del entrenamiento.

Se implantaron cánulas a un grupo de ratas, en la corteza parietal. El grupo fue entrenado bajo las mismas condiciones ya descritas e inmediatamente después del entrenamiento se le administró bilaterlamente 10 ng (dosis efectiva) de corticosterona, con el objeto de determinar que los efectos encontrados en el estriado eran específicos para dicha estructura.

VI.6.3. Experimento III

Se inyectó una dosis de 10 ng de corticosterona bilateralmente en el estriado anterodorsal, inmediatamente, 30 ó 60 minutos después del entrenamiento, usando la misma intensidad de choque eléctrico. También se estudió un grupo al que se le inyectó vehículo, inmediatamente después del entrenamiento. Las ratas fueron sometidas a la prueba de retención, 48 horas después de la sesión del entrenamiento.

VI.6.4. Experimento IV

En esta última fase experimental se determinó el efecto del antagonista en la memoria. Las dosis empleadas fueron de 1.0 y 10.0 ng para el antagonista de los GR, mifepristona o RU 38486 ($C_{29}H_{35}NO_2$, Sigma-Aldrich Inc.), este fármaco fue disuelto en etanol al 100% y después fue diluido con solución salina hasta obtener la concentración apropiada. La concentración final de etanol fue al 2 %. La inyección bilateral en el estriado, del antagonista o del vehículo se realizó inmediatamente después del entrenamiento, y 30 min después se inyectó la corticosterona (10 ng) o su vehículo. Se midió la retención de la tarea en las ratas a las 48 horas después de la sesión del entrenamiento.

VI.7. Inyección de sustancias

La inyección se llevó a cabo con una bomba de perfusión lenta (WPI modelo sp200i, World Precision Instruments, Inc., U.S.A.), en la que fue colocada una jeringa Hamilton de 10 μ l, conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de 12 mm de longitud, fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30. La infusión de 1 μ l se realizó durante 1 minuto y se dejó el inyector 1 minuto más para permitir una buena difusión.

VI.8. Verificación de la ubicación de las cánulas

Todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico y perfundidos con solución salina isotónica seguida de formaldehído (J.T. Baker) al 10%. Una vez terminada la perfusión se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco

con una solución de formaldehído al 10%. Posteriormente se realizaron cortes coronales de 50 μm de espesor, los cuales fueron teñidos con la técnica de Nissl. Los cortes fueron examinados bajo el microscopio para localizar las puntas de las cánulas. Aquellos cerebros de las ratas que no tuvieron las puntas de las cánulas en la región elegida, fueron desechados.

VI.9. Análisis estadístico

Debido a que la variable dependiente (la retención) no puede seguir una distribución normal porque se eligió un corte temporal arbitrario de 600 segundos, se analizaron, en forma independiente, las latencias de entrada y de retención con las pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis para ver si los grupos difieren significativamente y la de U de Mann-Whitney para las comparaciones entre los grupos. Las hipótesis fueron evaluadas con un nivel de significancia ≤ 0.05 .

VII. RESULTADOS

VII.1. Verificación de la ubicación de las cánulas

La verificación de la ubicación de las cánulas consistió en revisar la ubicación de las puntas de las cánulas en los cortes realizados. En el reporte que se presenta a continuación sobre los datos conductuales, se incluye únicamente la información de los casos en los cuales las puntas de las cánulas quedaron ubicadas en la región descrita en la sección de cirugía del método, que corresponde a la región anterodorsal del estriado y a la corteza parietal. Se descartaron aquellas ratas cuyas cánulas no estaban en el sitio adecuado o bien cánulas que estaban tapadas el día del entrenamiento. La Figura 11 presenta dos fotomicrográficas representativas para mostrar la ubicación bilateral de las cánulas en la región anterodorsal del estriado y en la corteza parietal. En la Figura 12 se representan los sitios en donde quedaron ubicadas las puntas de los inyectores en diagramas de diferentes cortes coronales.

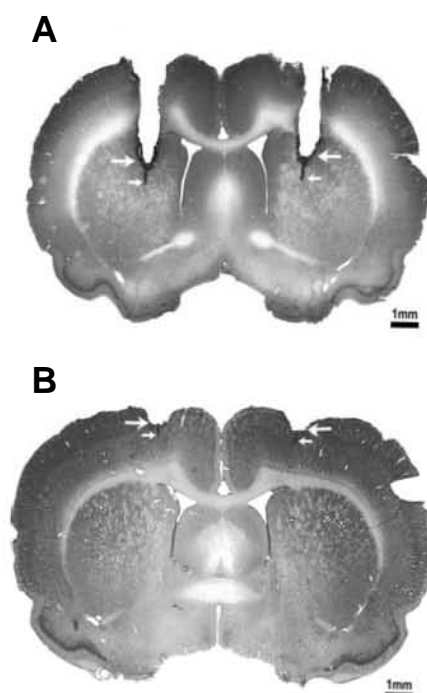


Figura 11. Fotomicrográficas de cortes coronales de cerebros de ratas, que muestran la localización bilateral de cánulas en el estriado anterodorsal (A) y en la corteza parietal (B), teñidos con la técnica de Nissl. Las flechas grandes señalan la punta de la cánula y las flechas pequeñas señalan la localización del inyector. Ambas fotos (1x) fueron tomadas con un microscopio de campo claro (Nikon, Eclipse E600, Japón). Las coordenadas de la colocación de las cánulas están indicadas en la sección de métodos.

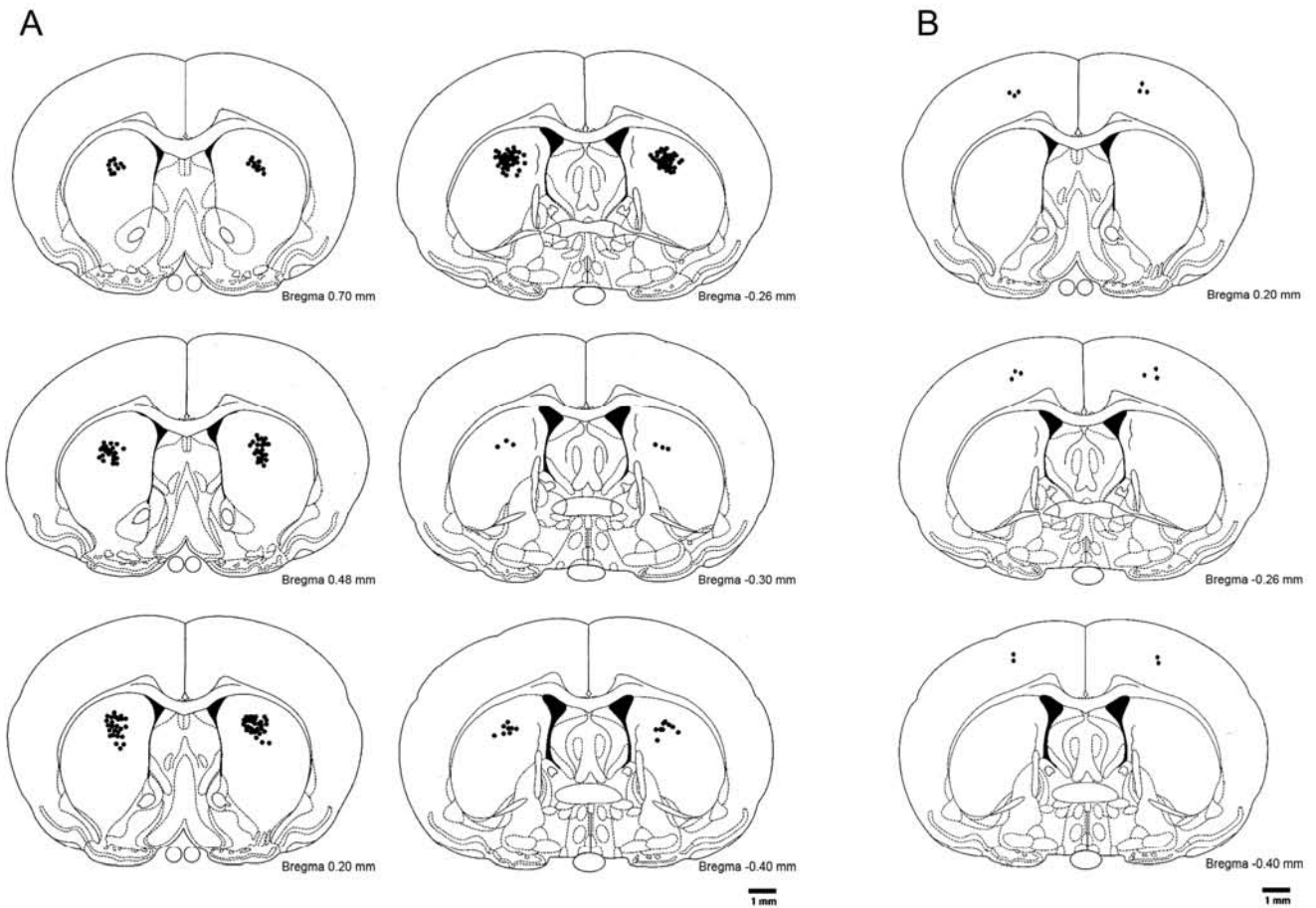


Figura 12. Representación de los sitios en donde se encontraron las puntas de los inyectores, en el estriado anterodorsal (A) y en la corteza parietal (B); en los diferentes cortes coronales en varios niveles en el eje anteroposterior en relación a Bregma. Modificado del atlas de Paxinos y Watson, 1998.

VII.2. Resultados conductuales

VII.2.1. Experimento I

Este experimento tuvo la finalidad de determinar la intensidad de choque eléctrico que permitió obtener latencias de retención bajas con las que se pudiera observar una posible facilitación.

Sesión de entrenamiento

El análisis estadístico de los datos de las latencias de entrada, obtenidos en la sesión de entrenamiento ante diferentes intensidades de choque eléctrico, con la prueba de Kruskal Wallis no mostró diferencias significativas entre los grupos; $H(4)=3.09$, $p=0.5422$ (Figura 13).

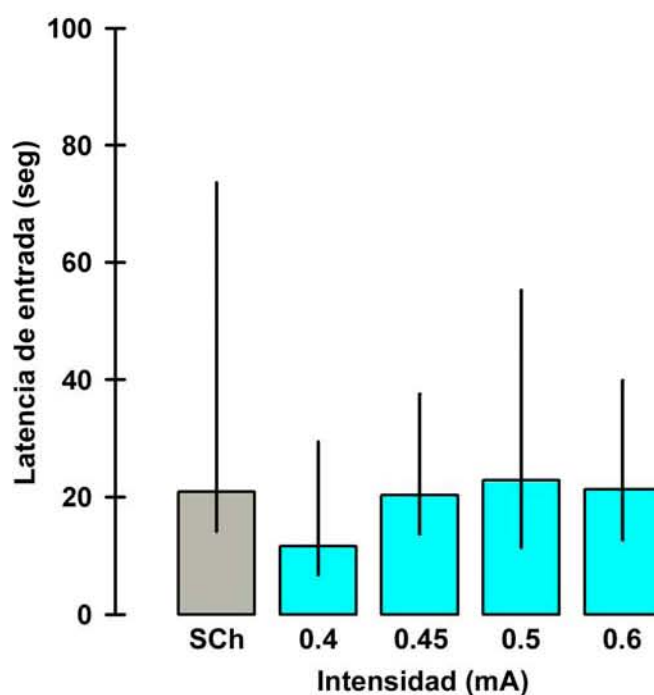


Figura 13. Latencia de entrada (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les entrenó empleando un choque eléctrico de diferente intensidad. Inmediatamente después del entrenamiento se les administró vehículo ($1\mu\text{l}/\text{min}$) en ambos estriados. SCh indica que ese grupo no recibió choque eléctrico durante el entrenamiento. No hubo diferencias entre los grupos; $n= 9\text{-}10$ ratas por grupo.

Sesión de prueba.

En la Figura 14, se muestran las latencias de retención.

El análisis estadístico de los datos indicó que hay diferencias entre los grupos ($H(4)=14.14$, $p=0.0068$), empleando la prueba de Kruskal Wallis.

El análisis entre pares de grupos se realizó con la prueba U de Mann Whitney. En la Tabla 2 se muestran las diferencias estadísticamente significativas entre las combinaciones de pares de grupos.

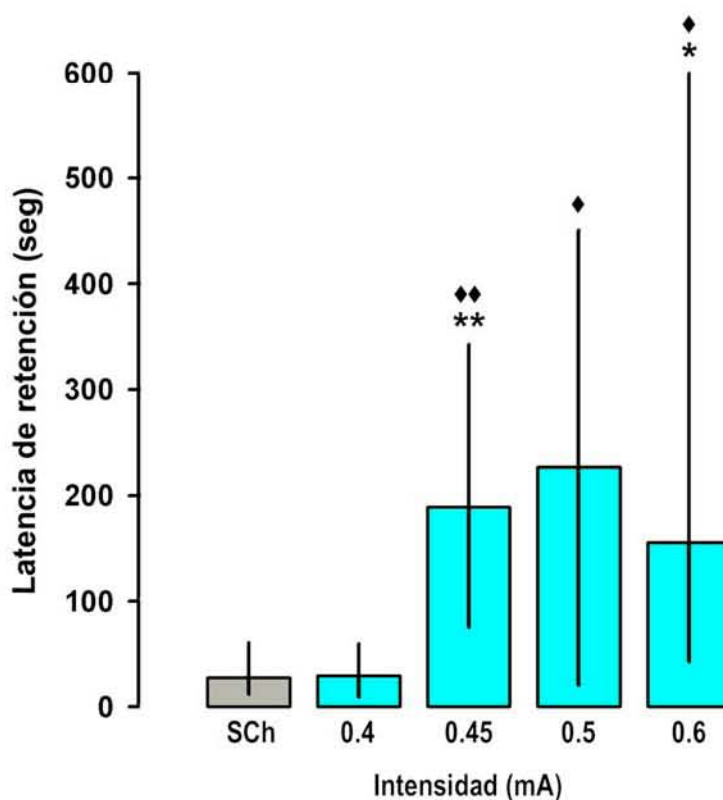


Figura 14. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les entrenó empleando un choque eléctrico de diferente intensidad y a las que inmediatamente después se les administró vehículo ($1\mu\text{l}/\text{min}$) en ambos estriados. SCh indica que ese grupo no recibió choque eléctrico durante el entrenamiento. * $p<0.05$ y ** $p<0.01$ con respecto al grupo SCh. ♦ $p<0.05$ y ♦♦ $p<0.01$ con respecto al grupo de 0.4 mA; $n= 9-10$ ratas por grupo.

Tabla 2. Resultados de las comparaciones estadísticas de las latencias de retención, entre pares de grupos. Los valores fueron obtenidos de la prueba U de Mann Whitney.

INTENSIDADES	VALOR DE U	PROBABILIDAD
Sch vs 0.45	11.0	0.0062
Sch vs 0.5	24.0	0.0538
Sch vs 0.6	18.0	0.0171
0.4 vs 0.45	10.0	0.0081
0.4 vs 0.5	19.0	0.0373
0.4 vs 0.6	16.0	0.0197

En resumen, este experimento permitió determinar que 0.45 mA es la intensidad de choque eléctrico con que las ratas aprendieron mejor la tarea, ya que este grupo mostró mayores diferencias estadísticas en su latencia de retención con respecto al grupo que no recibió choque, el cual no formó una memoria aversiva.

VII.2.2. Experimento II

Con este experimento se determinó si la administración de corticosterona intraestriatal produce efectos de facilitación en la memoria de ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria.

Sesión de entrenamiento

El análisis estadístico de los datos de las latencias de entrada, obtenidos en la sesión de entrenamiento para probar diferentes dosis de corticosterona, con la prueba de Kruskal Wallis no mostró diferencias significativas entre los grupos; $H(6)=3.39$, $p=0.7586$ (Figura 15).

Sesión de prueba

La Figura 16 muestra las latencias de retención.

El análisis con la prueba de Kruskal Wallis mostró que hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $H(6)=14.59$, $p=0.0237$. Se realizó el análisis comparando entre pares de grupos con la prueba U de Mann Whitney. En la gráfica los asteriscos (*) muestran cuáles grupos fueron estadísticamente diferentes del grupo al que se le administró vehículo (veh vs 10 ng, $U=27.0$ $p=0.05$ y veh vs 60 ng, $U=22.0$ $p=0.0376$).

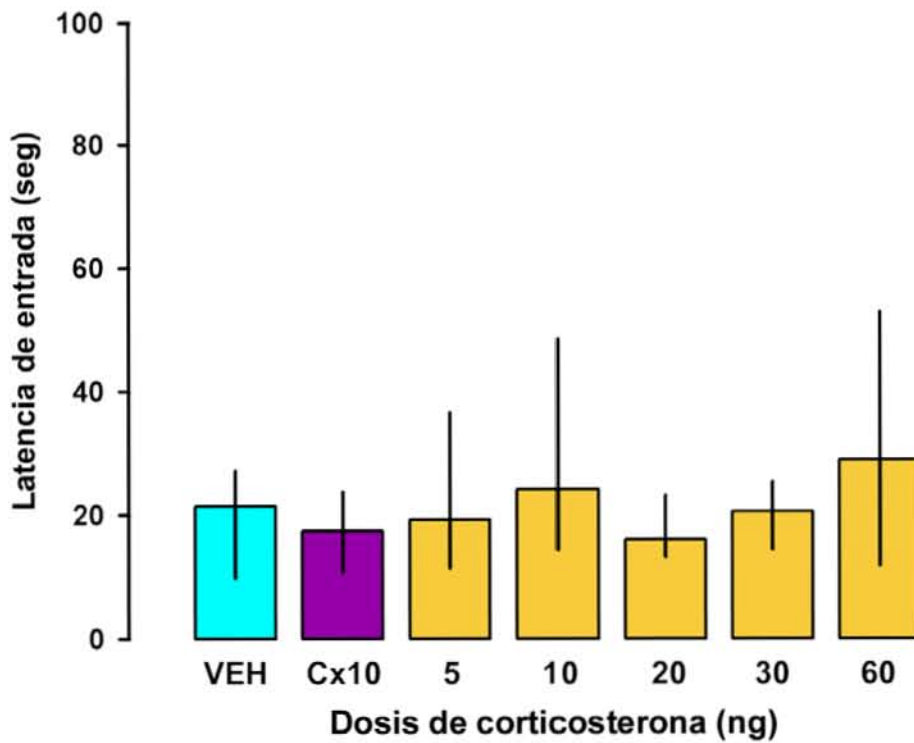


Figura 15. Latencia de entrada (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administraría después de esta sesión, una de las diferentes dosis de corticosterona o vehículo (1 μ l/min) en ambos estriados. Cx10 indica que a estas ratas se les administró en la corteza parietal 10 ng de corticosterona. No hubo diferencias entre los grupos; n= 8-11 ratas por grupo.

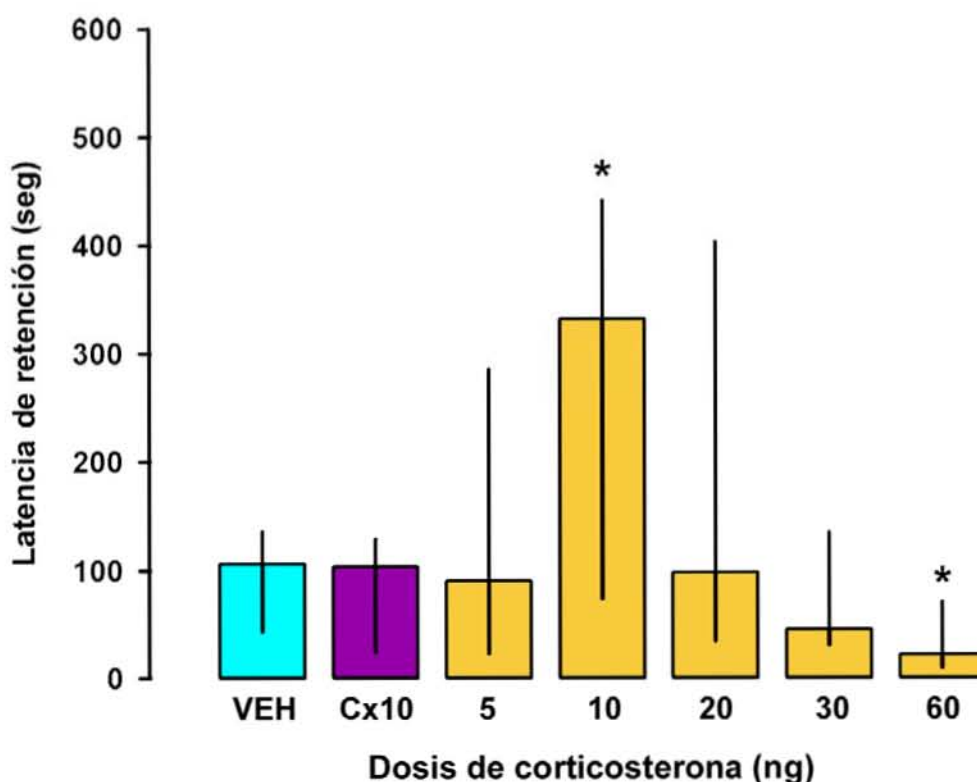


Figura 16. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró una de las diferentes dosis de corticosterona o vehículo (1 μ l/min) en ambos estriados. Cx10 indica que a estas ratas se les administró bilateralmente en la corteza parietal 10 ng de corticosterona. * $p < 0.05$ con respecto al grupo tratado con vehículo; $n = 8-11$ ratas por grupo.

En resumen, la administración intraestriatal de 10 ng de corticosterona produjo un efecto de facilitación en la memoria, la cual se usó en los experimentos subsecuentes, y que la dosis máxima deterioró la retención.

VII.2.3. Experimento III

Con la finalidad de determinar el gradiente de tiempo en el cual la corticosterona produce efectos sobre la consolidación de la memoria se realizó el siguiente experimento.

Sesión de entrenamiento

El análisis estadístico de los datos de las latencias de entrada, obtenidos en la sesión de entrenamiento para determinar el efecto dependiente del tiempo de la corticosterona, con la prueba de Kruskal Wallis no mostró diferencias significativas entre los grupos; $H(3)=2.8628$, $p=0.4133$ (Figura 17).

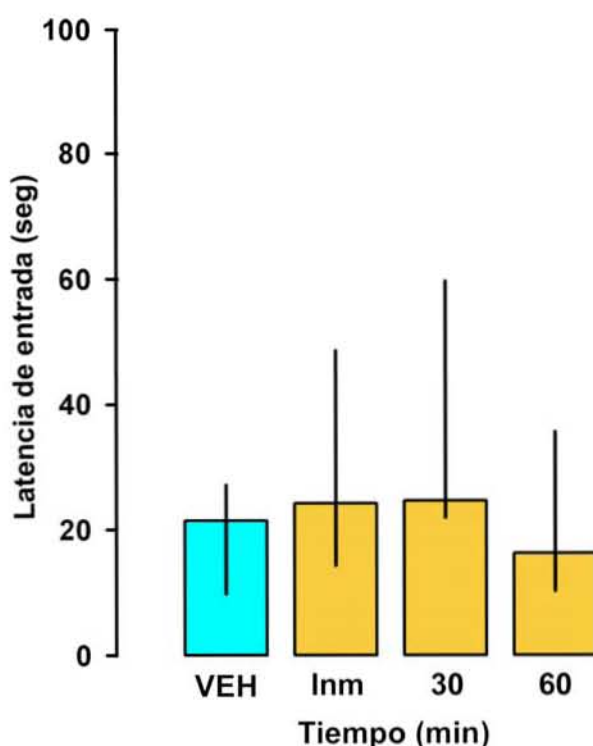


Figura 17. Latencia de entrada (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administraría 10 ng de corticosterona en ambos estriados en diferentes tiempos después del entrenamiento. A un grupo se le administró vehículo inmediatamente (Inm) después del entrenamiento. Las líneas en cada barra representan los rangos intercuartiles. No hubo diferencias entre los grupos; $n= 9-11$ ratas por grupo.

Sesión de prueba

En la Figura 18 se muestran las latencias de retención de los efectos dependientes del tiempo. La infusión de corticosterona (10 ng) en el estriado se realizó inmediatamente, a los 30 ó a los 60 min después del entrenamiento. A un grupo se le administró vehículo inmediatamente después del entrenamiento. La prueba de Kruskal

Wallis mostró que hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($H(3)=9.0019$, $p=0.0293$). El análisis entre pares de grupos con la prueba U de Mann Whitney indicó que el grupo con vehículo es diferente del grupo con corticosterona administrada inmediatamente después del entrenamiento ($U=28$, $p=0.0286$) y así como del grupo con corticosterona administrada 30 minutos después del entrenamiento ($U=19$, $p=0.0096$).

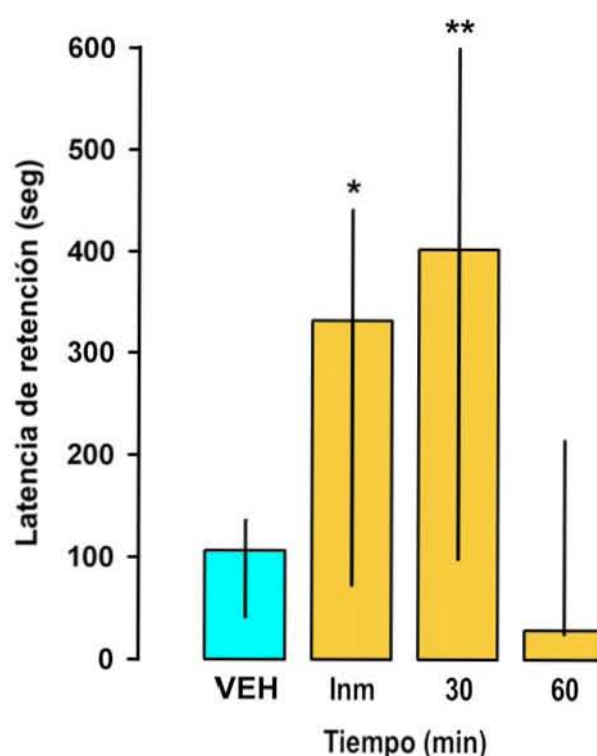


Figura 18. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró 10 ng de corticosterona o ($1\mu\text{l}/\text{min}$) en ambos estriados en diferentes tiempos después del entrenamiento. A un grupo se le administró vehículo inmediatamente (Inm) después del entrenamiento. * $p<0.05$ y ** $p<0.01$ con respecto al grupo tratado con vehículo; $n= 9-11$ ratas por grupo.

En resumen, en este experimento se determinó que los efectos de facilitación de la corticosterona sobre la memoria se manifiestan al aplicarse inmediatamente después del entrenamiento, así como a los 30 min. El efecto facilitador ya no es evidente cuando se inyecta 60 min después del entrenamiento.

VII.2.4. Experimento IV

Este experimento tuvo la finalidad de determinar si los efectos de facilitación en la memoria encontrados por la administración de corticosterona son bloqueados por la administración de un antagonista a los receptores a glucocorticoides.

Sesión de entrenamiento

El análisis estadístico de los datos de las latencias de entrada, obtenidos en la sesión de entrenamiento, con la prueba de Kruskal Wallis no mostró diferencias significativas entre los grupos; $H(4)=3.81$, $p=0.4320$ (Figura 19). Los sujetos después de la sesión de entrenamiento recibieron diferentes combinaciones de vehículo, corticosterona y RU 38486, como se explicó en el apartado VI.6.4, correspondiente a grupos y tratamientos.

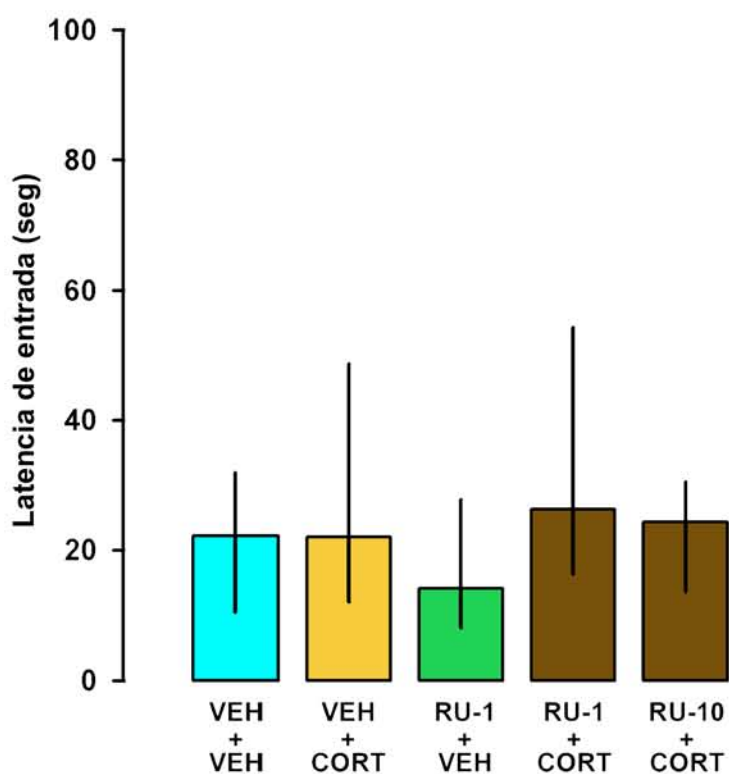


Figura 19. Latencia de entrada (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró vehículo o un antagonista a GRs (RU 38486) ($1\mu\text{l}/\text{min}$), inmediatamente después del entrenamiento, y vehículo o corticosterona ($1\mu\text{l}/\text{min}$), 30 min después del entrenamiento, en ambos estriados. No hubo diferencias entre los grupos; $n= 7-11$ ratas por grupo.

Sesión de prueba

En la Figura 20 se muestran los efectos sobre la retención de dos diferentes dosis del antagonista a receptores de glucocorticoides (RU 38486) o del vehículo, administrados inmediatamente después del entrenamiento; 30 min después se inyectó la corticosterona (10 ng) o el vehículo.

El análisis de Kruskal Wallis mostró que hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $H(4)=11.58$, $p=0.0208$. El análisis entre pares de grupos con la prueba de U de Mann Whitney mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió vehículo más corticosterona y el resto de los grupos, ($p < 0.02$).

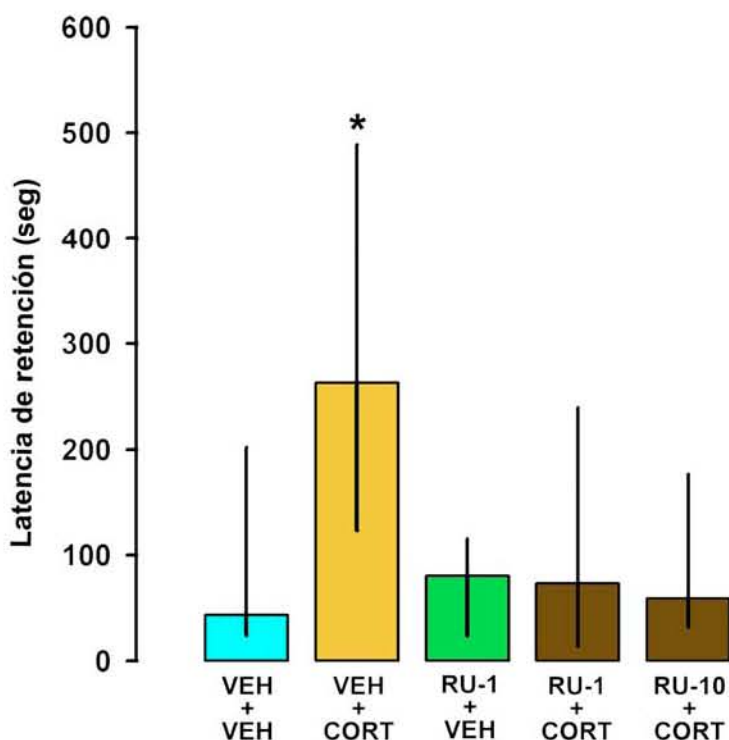


Figura 20. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró vehículo o una de las dosis (1 ó 10 ng) del antagonista a GRs (RU 38486) ($1\mu\text{l}/\text{min}$) inmediatamente después del entrenamiento y vehículo o corticosterona (10 ng) 30 min después del entrenamiento, en ambos estriados. El * indica una $p < 0.05$ con respecto al resto de los grupos; $n = 7-11$ ratas por grupo.

En resumen, los efectos de facilitación de la memoria producidos por la administración de corticosterona en el estriado fueron bloqueados por un antagonista de los receptores a glucocorticoides, lo cual indica que la activación de estos receptores es la que produce los efectos de facilitación de la memoria.

VIII. SEGUNDA PARTE EXPERIMENTAL

En el planteamiento del problema se mencionó que el estriado forma parte del sistema múltiple de memorias. El modelo de este sistema de memorias plantea que el estriado es una estructura que almacena la información aprendida por una asociación estímulo-respuesta y es una estructura involucrada para integrar la información sensorial y motora necesarias para el establecimiento de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria. Una variante de esta tarea es la evitación inhibitoria modificada, la cual posee algunos componentes que son importantes para establecer disociaciones entre las estructuras: el componente de contexto y el componente de estimulación nociceptiva.

Malin y McGaugh en 2006 mostraron que la administración de oxotremorina (un agonista colinérgico) en el hipocampo, inmediatamente después del componente de contexto, facilitó la memoria en la tarea de evitación inhibitoria modificada. Mientras que la administración del mismo fármaco inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva no produjo ningún efecto en la memoria. En este mismo estudio administraron el agonista en dos estructuras más, en la corteza del cíngulo anterior rostral y en la amígdala basolateral. La administración del fármaco en la primera estructura tuvo efectos de facilitación en la memoria cuando se administró inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva, pero no en el componente de contexto. Mientras que la administración en la amígdala produjo efectos facilitatorios en ambos componentes. Los autores concluyeron que la tarea de evitación inhibitoria modificada es un paradigma que nos permite disociar la participación de diferentes estructuras cerebrales durante la formación de la memoria, de esta manera reportan que el hipocampo y la corteza del cíngulo anterior rostral están participando de manera diferencial en la formación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria modificada y que la amígdala basolateral participa modulando la memoria sin diferenciar los componentes en este tipo de tarea.

Recientemente (Rooszendaal, Barsegyan y Lee, en prensa), encontraron que la administración de un agonista de los receptores a glucocorticoides en el hipocampo, inmediatamente después del componente de contexto facilitó la memoria en la tarea de

evitación modificada, sin embargo, la administración de este fármaco inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva no produjo efectos. En este estudio también administraron el agonista en la amígdala basolateral y encontraron efectos de facilitación en la memoria cuando fue administrada inmediatamente después de uno u otro componente. Estos resultados son consistentes con los resultados reportados por Malin y McGaugh, 2006.

Por lo tanto, con la finalidad de determinar si la activación de los receptores a glucocorticoides participa en la memoria espacial o en la memoria de la estimulación nociceptiva durante la tarea de evitación inhibitoria se realizaron los experimentos que se describen a continuación.

VIII.1. Hipótesis

1. La corticosterona administrada bilateralmente en el estriado, inmediatamente después de la exposición al componente de contexto, no producirá facilitación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria modificada.
2. La corticosterona administrada bilateralmente en el estriado, inmediatamente después de la exposición al componente de estimulación nociceptiva, producirá facilitación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria modificada.

VIII.2. Objetivo

Determinar si la activación de los receptores a corticosteroides en el estriado, participan en la formación de la memoria de contexto y/o en la memoria de la estimulación nociceptiva, durante la tarea de evitación inhibitoria modificada.

IX. MATERIAL Y MÉTODO

La metodología empleada en los experimentos que se presentan a continuación fue similar a la descrita en la primera parte experimental (apartado VI), solo que el entrenamiento y los tratamientos se realizaron como a continuación se describe.

IX.1. Tarea de evitación inhibitoria modificada

La tarea de evitación inhibitoria modificada se realizó en tres días consecutivos. En el primer día, el sujeto fue colocado en el compartimiento de seguridad de la cámara de condicionamiento con la puerta tipo guillotina abierta, permitiéndole al sujeto una libre exploración en toda la caja durante 3 min (componente de contexto); después el sujeto fue regresado a su caja habitación. En el día dos, el sujeto fue colocado directamente en el compartimiento oscuro con la puerta cerrada y se le dio un choque eléctrico de 1 seg de duración (componente de estimulación nociceptiva); enseguida fue regresado a su caja habitación. En el día tres, el sujeto fue colocado en el compartimiento iluminado, después de 10 segundos, la puerta tipo guillotina fue abierta y se registró el tiempo que el sujeto tardó en pasar al compartimiento oscuro; esta fue la medida de la latencia de retención.

IX.2. Grupos y Tratamientos

IX.2.1 Experimento I

Se obtuvo el efecto de diferentes intensidades de choque eléctrico en la memoria, con la finalidad de determinar cuál intensidad de ellas se usaría en los experimentos subsecuentes. Se formaron cinco grupos independientes de ratas que fueron entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria modificada empleando las siguientes intensidades 0.6, 0.8, 1.0, 1.3 ó 1.5 mA. Cada uno de estos grupos se subdividió a su vez en dos grupos, uno que recibió el vehículo inmediatamente después del componente de contexto y otro que recibió el vehículo inmediatamente después de la estimulación nociceptiva. Todos los tratamientos se administraron bilateralmente en el estriado.

IX.2.2. Experimento II

Después de haber seleccionado la mejor intensidad del estímulo nociceptivo (1.3 mA) los sujetos fueron entrenados en la tarea de evitación inhibitoria tal y como fue descrito en el apartado de la tarea de evitación inhibitoria modificada, pero en el día uno, inmediatamente después de la exposición al componente de contexto se les administró 10 ó 20 ng de corticosterona en el estriado. La finalidad de este experimento fue determinar los efectos de la corticosterona, administrada bilateralmente en el estriado, sobre la formación de la memoria de contexto.

IX.2.3. Experimento III

Siguiendo el mismo protocolo del entrenamiento, se entrenaron ratas a las que se les administró 10 ó 20 ng de corticosterona en ambos estriados, inmediatamente después de la exposición al componente de estimulación nociceptiva (día dos). La finalidad de este experimento fue determinar los efectos de la corticosterona, administrada intraestriatalmente, en la formación de la memoria de la estimulación nociceptiva.

X. RESULTADOS

X.1. Verificación de la ubicación de las cánulas

Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito se hizo la verificación de la ubicación de las puntas de las cánulas de todos los grupos; se descartaron aquellas ratas cuyas cánulas no estaban en el sitio adecuado y aquellas que por estar tapadas el día del entrenamiento no fueron inyectadas. En la Figura 21 se muestran los sitios en donde fueron localizadas las puntas de los inyectores, en diagramas de diferentes cortes coronales.

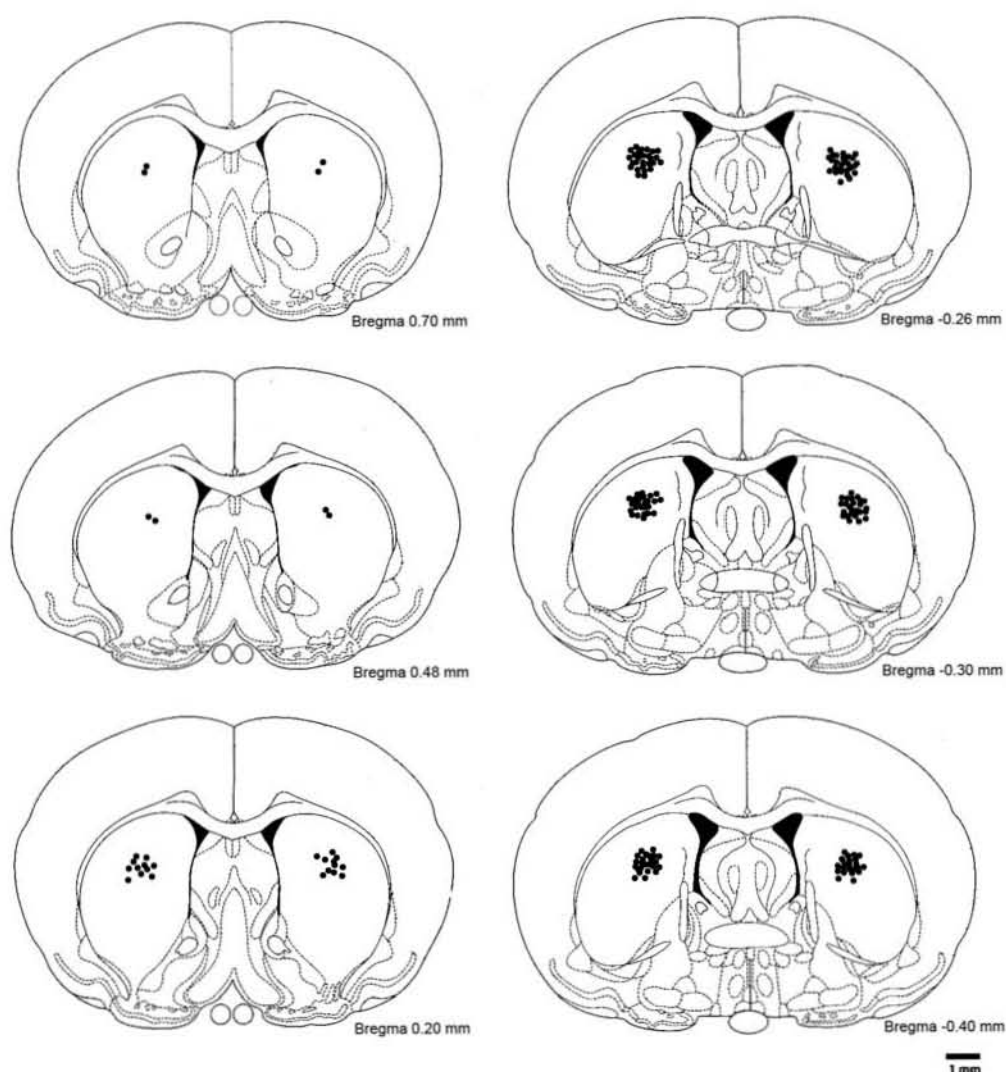


Figura 21. Representación de las regiones en las que se encontraron las puntas de los inyectores, en el estriado anterodorsal, en los diferentes cortes coronales que muestran las coordenadas anteroposterior en relación a Bregma. Modificado del atlas Paxinos y Watson (1998).

X.2. Resultados conductuales

X.2.1. Experimento I

Este experimento tuvo la finalidad de determinar la intensidad de choque eléctrico suficiente para que las ratas aprendieran la tarea.

Sesión de prueba

En la Figura 22 se muestran los efectos de las diferentes intensidades de choque eléctrico sobre las latencias de retención. Choques eléctricos de mayor intensidad provocaron una mayor evitación, presentándose latencias mayores.

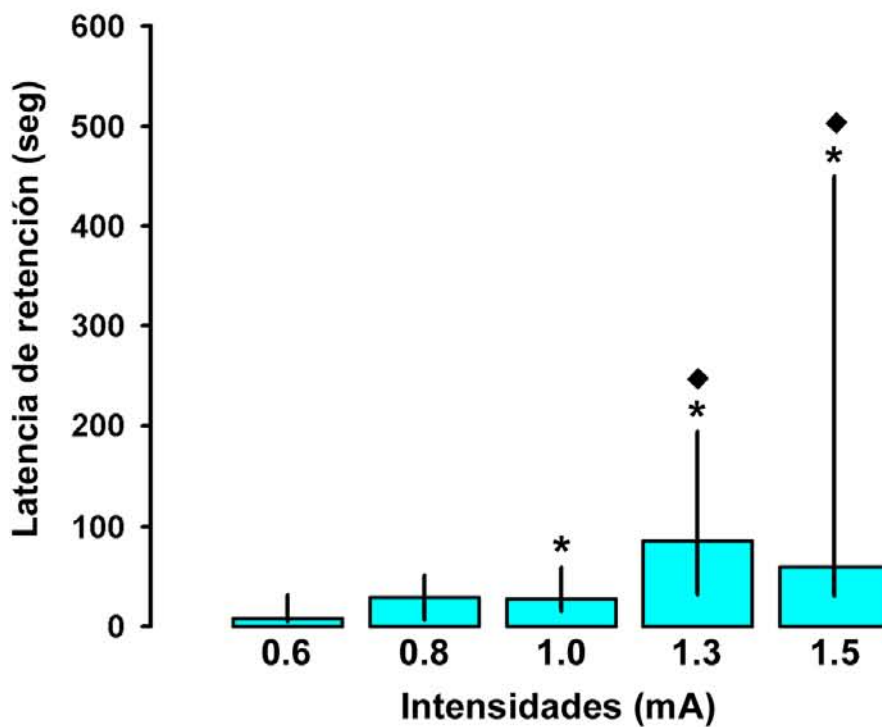


Figura 22. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les entrenó en la tarea de evitación inhibitoria modificada, empleando diferentes intensidades de choque eléctrico. * $p < 0.01$ al comparar 1.0 mA vs 0.6 mA y ♦ $p < 0.05$ al comparar 0.8 mA vs 1.3 y 1.5 mA; $n = 10-11$ ratas por grupo.

El análisis de Kruskal Wallis mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $H(4)=16.78$, $p=0.0021$. El análisis entre pares de grupos con la prueba U de Mann Whitney mostró que hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo entrenado con 0.6 mA y los grupos entrenados con 1.0, 1.3 ó 1.5 mA ($p < 0.05$). No hubo diferencias entre los datos obtenidos con la intensidad de 0.8 y 1.0 ($U=30$, $p=0.3072$), pero si hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo entrenado con 0.8 mA y los entrenados con 1.3 mA ($U=25$, $p=0.0378$) (esta intensidad fue la seleccionada para realizar los siguientes experimentos) y con 1.5 mA ($U=19$, $p=0.0211$).

X.2.2. Experimento II

Este experimento permitió determinar si la administración intraestriatal de corticosterona inmediatamente después del componente de contexto produce efectos de facilitación sobre este tipo de memoria.

Sesión de prueba

En la Figura 23 se muestran las latencias de retención de los grupos que fueron inyectados con 10 ó 20 ng de corticosterona en el estriado, inmediatamente después del componente de contexto.

El análisis de Kruskal Wallis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $H(2)=2.68$, $p=0.3$.

Por lo tanto, puede decirse que la corticosterona no produjo efectos en la memoria de contexto.

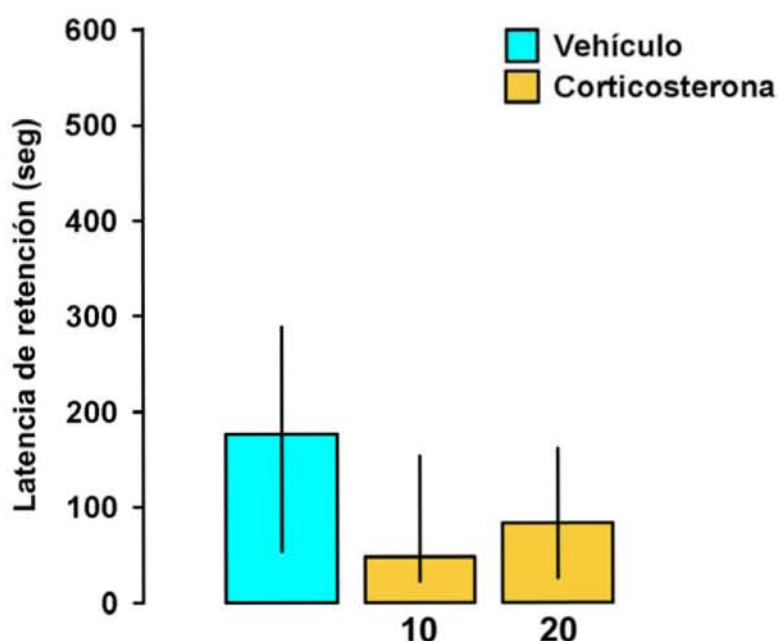


Figura 23. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró bilateralmente en el estriado corticosterona (10 ó 20 ng), inmediatamente después de la exposición al componente de contexto en la tarea de evitación inhibitoria modificada empleando un choque eléctrico de 1.3 mA. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; n= 10-11 ratas por grupo.

X.2.3. Experimento III

Este experimento tuvo como finalidad determinar si la administración intraestriatal de corticosterona inmediatamente después del entrenamiento en el componente de estimulación nociceptiva produce efectos en la memoria.

Sesión de prueba

En la Figura 24 se muestran las latencias de retención de los grupos a los que se les administró 10 ó 20 ng de corticosterona en el estriado, inmediatamente después del componente de estimulación nociceptiva.

El análisis de Kruskal Wallis mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $H(2)=3.69$, $p=0.2$.

Los resultados nos muestran que la administración de la corticosterona no produjo efectos en la memoria del componente de estimulación nociceptiva.

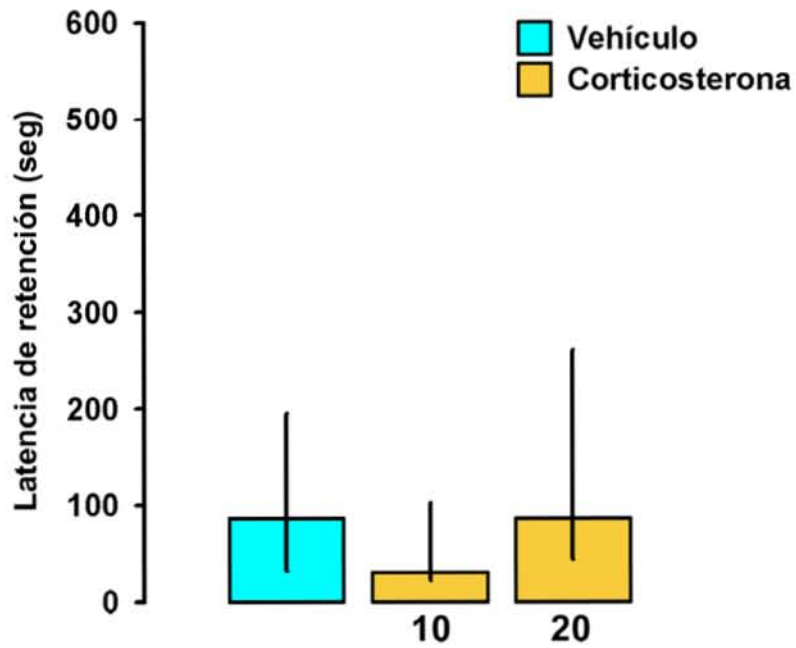


Figura 24. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) de los grupos a los que se les administró bilateralmente en el estriado corticosterona (10 ó 20 ng), inmediatamente después de la exposición al componente de estimulación nociceptiva en la tarea de evitación inhibitoria modificada empleando un choque eléctrico de 1.3 mA. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; n= 10-11 ratas por grupo.

XI. DISCUSIÓN

Los resultados son consistentes con estudios que han reportado que la administración de corticosteroides facilita la retención de una tarea de evitación inhibitoria (Flood et al., 1978; Kovács et al., 1977; Roozendaal, 2002). Este trabajo en particular, indica que la inyección de corticosterona en el estriado antero-dorsal produce cambios en la retención de una tarea de evitación inhibitoria de forma dependiente de la dosis, en donde una dosis moderada produjo un efecto de facilitación en la memoria; dosis bajas y altas no produjeron efectos y dosis muy altas produjeron amnesia. Los efectos encontrados son consistentes con estudios realizados en pollos, a los cuales les inyectaron corticosterona en el hiperestriado ventral intermedio medial (Sandi y Rose, 1994b); y en ratas, a las que se les administró un agonista al receptor glucocorticoide en el núcleo basolateral de la amígdala (Quirarte et al., 1997; Roozendaal y McGaugh, 1997b); en el hipocampo (McEwen y Sapolsky, 1995; Roozendaal y McGaugh, 1997a) y en núcleo del tracto solitario (Roozendaal et al., 1999a).

Es interesante resaltar que aquellas estructuras (como la amígdala, el hipocampo y el estriado) que forman parte de los diferentes sistemas de memoria cuentan con la presencia de receptores a glucocorticoides. Diferentes evidencias mostraron que la administración de agonistas en el hipocampo y en la amígdala, inmediatamente después del entrenamiento, facilitó la memoria en la tarea de evitación inhibitoria y en este se mostró que la administración de corticosterona en el estriado produjo efectos similares a los ya reportados. Estos datos permiten proponer que la activación de los receptores a glucocorticoides durante el proceso de consolidación, interactúa de alguna manera en los mecanismos intrínsecos que se desencadenan durante la experiencia de aprendizaje y que finalmente permiten la formación de la memoria de largo plazo.

El proceso de consolidación, que es un fenómeno que permite la estabilización de la información a largo plazo, comienza con la liberación de neurotransmisores que activan receptores membranales, lo cual desencadena una serie de cascadas de segundos mensajeros en el citosol de las neuronas que son activadas durante la experiencia de aprendizaje. Entre estos mensajeros se encuentra la activación del monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMPC) que a su vez activa proteínas cinasas dependientes de AMPC (PKA) y que al ser activadas fosforilan proteínas que se unen al

elemento responsivo de AMPc (CREB) en la cadena de ADN en el núcleo celular. CREB modula la expresión de genes, incluyendo los genes de expresión temprana, tales como los factores de transcripción que a su vez regulan la expresión de genes de expresión tardía, y en general estimula la expresión de síntesis de proteínas las cuales establecerán una eficiente plasticidad y comunicación neuronal, favoreciendo así las redes neuronales producidas por la experiencia de aprendizaje (Dudai, 2004; Squire y Kandel, 1999a,b).

Existen algunas evidencias que muestran que la activación de los receptores a glucocorticoides interactúa con la cascada de segundos mensajeros. En estudios *in vitro* de corteza cerebral sugieren que la activación de los receptores a glucocorticoides interactúan con la vía de señalización del sistema noradrenérgico activando el AMPc y la formación de proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) (Duman, Strada y Enna, 1989; Stone, McEwen, Herrera y Carr, 1987). También, se ha reportado que la inyección de glucocorticoides en la amígdala produjo un efecto modulador en la cascada de AMP cíclico desencadenado por el β -adrenorreceptor, situado entre la membrana de unión del receptor y la formación intracelular del AMP cíclico. Cuando administraron un inhibidor de la PKA, la facilitación de la memoria producida por un agonista a GRs no se presentó. Además, la administración de un agonista a AMPc produjo una facilitación en la memoria (Roosendaal et al., 2002). En este estudio propusieron que el efecto de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria, al menos en la amígdala basolateral, requiere de la activación de la cascada desencadenada por el receptor β -adrenérgico; este receptor se encuentra acoplado a la adenilato ciclasa y directamente estimula el AMPc y la PKA (Daly, Padgett, Creveling, Cantacuzene y Kirk, 1981).

Por otra parte, se encontró que la corticosterona produjo un efecto en la retención en forma de U-invertida; en donde dosis altas y bajas no tuvieron efectos en la retención, únicamente los efectos fueron encontrados con dosis moderadas (efectos de facilitación) y con dosis muy altas (efectos de deterioro). Estos efectos son consistentes con lo descrito en otros estudios (Quirarte et al., 1997; Roosendaal y McGaugh, 1997a, b; Sandi y Rose, 1994b, 1997). Una de las explicaciones dadas para este fenómeno surge a partir de la acción directa con los receptores. Existe un número

finito de receptores, y el efecto de la droga debería ser proporcional a la fracción de receptores ocupados por ésta, por lo que un efecto máximo debería de ocurrir cuando todos los receptores fueran ocupados. Sin embargo, si los receptores, debido a su constante ocupación por agonistas, muestran fatiga (taquifilaxis) entonces grandes dosis pueden producir en menor grado el efecto que alguna dosis óptima (Day, 1979).

Otra explicación puede estar dirigida hacia los cambios en la actividad metabólica de las neuronas ante la concentración alta de corticosterona (Sapolsky, Romero y Munck, 2000), por ejemplo Horner, Packan y Sapolsky (1990) reportaron que la corticosterona participa en la recaptura de glucosa en las neuronas, y este efecto es dependiente de la dosis. Lawrence y Sapolsky (1994) mostraron que la concentración alta de corticosterona reduce la tasa de ATP en neuronas hipocampales. En un estudio reciente Morsink et al. (2006b) reportaron que la corticosterona produce, tres horas después, en rebanadas hipocampales, disminución del ARNm de la deshidrogenasa B lactato, que es una enzima que participa en la utilización de glucosa en las neuronas, por lo que proponen que la inhibición de la enzima repercute en la utilización de la glucosa. También encontraron una disminución en el ARNm de la sintetasa de ATP; por lo que la corticosterona acelera la pérdida de ATP generando un daño metabólico en la neurona.

Los resultados del tercer experimento indicaron que la administración de una dosis moderada de corticosterona en el estriado, inmediatamente ó 30 minutos después del entrenamiento produjo un efecto de facilitación en la memoria de una tarea de evitación inhibitoria, mientras que la administración a los 60 minutos no produjo efecto. Esto nos permite proponer que en el estriado existe un efecto dependiente del tiempo en el que se administró la hormona, observando aquí una ventana de tiempo de 30 minutos.

Este fenómeno es consistente con lo encontrado en la literatura, en donde los efectos de facilitación de la memoria por los glucocorticoides son vistos cuando son administrados antes (Thompson, Erickson, Schulkin y Rosen, 2004) o poco después del entrenamiento, estos efectos se han correlacionado con el periodo de consolidación (Flood et al., 1978; Sandi y Rose, 1994b). Por lo tanto, los efectos encontrados permiten sugerir que la corticosterona afecta alguna parte de los mecanismos

tempranos en la formación de la memoria con los cuales se podrían correlacionar, los cambios en la actividad eléctrica neuronal (Joëls y de Kloet, 1989, 1992) o modulando eventos en la cascada de segundos mensajeros (Izquierdo y Medina, 1995; McGaugh e Izquierdo, 2000; Roozendaal et al., 2002; Squire y Kandel, 1999b).

El mecanismo clásico de la acción de los corticosteroides se manifiesta a través de la unión a receptores intracelulares, formando complejos que se unen al elemento responsivo a glucocorticoides en la cadena del ADN en el núcleo celular; funcionando así como un factor de transcripción de genes específicos (Beato, Herrlich y Schutz, 1995; McEwen et al., 1986; Meijer et al., 2000). Sin embargo, existen evidencias que permiten postular la existencia de receptores membranales que aún no se han caracterizado. Johnson et al., en el 2005, con la finalidad de localizar los receptores a glucocorticoides en el núcleo lateral de la amígdala, localizaron la presencia de GRs en el soma, en la membrana del núcleo, en las terminales presinápticas (excitatorias), en las dendritas y las espinas dendríticas, además en las terminales postsinápticas excitatorias; predominantemente en neuronas glutamatérgicas y en menor porcentaje en neuronas GABAérgicas (inhibitorias). Los autores proponen que la localización de los receptores membranales en neuronas excitatorias permite sugerir que es probable que exista una participación importante en la modulación de sinapsis excitatorias durante la formación de la memoria.

Se ha reportado que el curso temporal de las acciones por la activación de los GRs va desde los milisegundos (Lösel y Wehling, 2003) observados en estudios celulares hasta una hora propuesta a partir de observaciones conductuales (Makara y Haller, 2001) o hasta tres horas a partir de un análisis de expresión de genes (Morsink et al., 2006a; Morsink et al., 2006b).

Hay estudios que reportan que la administración de un precursor de la corticosterona, la 5-alfa-dihidrocorticosterona, a ratas adrenalectomizadas anestesiadas, bloqueó la expresión de la potenciación de largo plazo (LTP) en el giro dentado (Dubrovsky, Liquornik, Noble y Gijsbers, 1987). Se ha argumentado que estos efectos dependen del tipo de receptor al que se unen los corticosteroides. En el caso de una mejoría en la LTP de las neuronas estudiadas se sabe que los corticosteroides producen una facilitación en este fenómeno cuando se unen a los MRs, mientras que

cuando se unen a los GRs hay una inhibición de la LTP y estos efectos son dependientes de la dosis (Diamond, Bennett, Fleshner y Rose, 1992; Joëls y de Kloet, 1989; Pavlides, Watanabe y McEwen, 1993).

Otra serie de estudios han mostrado que la corticosterona induce una influencia inhibitoria, dependiente de la concentración, en el modelo de LTP en las áreas CA1, CA3 y en el giro dentado (Foy, Stanton, Levine y Thompson, 1987; Joëls y de Kloet, 1989; Pavlides, Ogawa, Kimura y McEwen, 1996; Pavlides y McEwen, 1999). Al respecto se ha propuesto que los glucocorticoides, al menos en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, pueden alterar los efectos de la LTP a través de una interacción con los receptores NMDA, ya que existe evidencia de que la supresión de la LTP en la región CA1 por la activación de los GRs es bloqueada por antagonistas a receptores NMDA (Kim, Foy y Thompson, 1996).

Morsink et al. (2006b) encontraron cambios en la expresión de 15 a 18 genes en rebanadas hipocampales, de ratas adrenalectomizadas y tratadas con una dosis baja de corticosterona. Reportaron que al administrar corticosterona en la rebanada hubo una disminución en la expresión de genes (down regulation) una hora después; los registros a las tres horas mostraron expresión de genes regulados a la alta (up regulation) así como a la baja y a las cinco horas la expresión de genes regresó a los niveles basales. En general la mayoría de los genes identificados participaban en el funcionamiento de las células hipocampales. En otra serie de experimentos midieron a la hora los efectos en la expresión de genes relacionados a la neurotransmisión hipocampal y observaron que la administración de un antagonista a los receptores a glucocorticoides revirtió todos los efectos transcripcionales registrados (Morsink et al., 2007).

Entre los efectos a corto plazo inducidos por la administración de glucocorticoides son la entrada y recaptura de Ca^{++} en las neuronas (Makara y Haller, 2001). En los estudios *in vitro* de tejido hipocampal se mostró un incremento de las corrientes de Ca^{++} dependientes de voltaje (Kerr, Campbell, Thibault y Landfield, 1992); un aumento en su recaptura (Sze y Iqbal, 1994b) y un aumento en la concentración de Ca^{++} al citosol de las neuronas a partir de la presencia de corticosterona y de ácido kaínico (Elliott y Sapolsky, 1993). Ante estos hallazgos se propuso que estos efectos

son inducidos porque la activación de los GRs induce cambios en la actividad de la calmodulina (Sze y Iqbal, 1994a). La calmodulina regula una variedad de procesos bioquímicos incluyendo la adenilato ciclasa, las bombas de Ca-ATPasa, canales de calcio y la fosforilación y desfosforilación de proteínas (Klee, 1991). Por lo tanto, la unión de los glucocorticoides a un posible receptor membranal, junto con los cambios en la unión de la calmodulina y los canales de calcio dependientes del voltaje, pueden ser considerados como eventos significativos que desencadenen una actividad importante dentro del proceso de consolidación de la memoria.

En años recientes se ha reportado la participación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la consolidación de la memoria (Bekinschtein et al 2007; Monfils et al., 2007). Se sabe que el receptor de este factor neurotrófico (receptor a tirosina kinasa, TrkB) se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, principalmente en aquellas neuronas en donde hay receptores a NMDA, incluyendo el estriado (Goggi, Pullar, Carney y Bradford, 2003). Hay estudios que proponen que existe una relación estrecha entre los corticosteroides y el BDNF. Radecki et al., 2005 reportaron que el estrés crónico en ratas produce un deterioro en el aprendizaje y la memoria de la tarea de laberinto de Morris y este efecto es bloqueado por la administración crónica de BDNF en el hipocampo. Además, Ma, Chen, Wei y Lee (1999) reportaron que la administración del factor liberador de corticotropina en el giro dentado incrementa la expresión de ARNm del BDNF, facilitando la memoria en una tarea de evitación inhibitoria. Es probable que este factor neurotrófico sea parte de los mecanismos que participan en la formación de la memoria.

Se han reportado interacciones de los glucocorticoides con algunos sistemas de neurotransmisión; tal es el caso de la noradrenalina y de la acetilcolina. Se ha determinado que la administración de un antagonista a receptores β -adrenérgicos en el núcleo basolateral de la amígdala bloquea la facilitación de la memoria inducida por la administración, sistémica o por la administración en este núcleo de la amígdala, de un agonista a receptores glucocorticoides (Quirarte et al., 1997; Roozendaal et al., 1999b). También, se ha reconocido que la atropina (antagonista a receptores colinérgicos muscarínicos) en el núcleo basolateral de la amígdala, bloquea el efecto de facilitación de la memoria cuando se administra sistémicamente o en esta misma estructura un

agonista de receptores a glucocorticoides (Power, Roozendaal y McGaugh, 2000). Ambos estudios señalan que tanto la activación del sistema noradrenérgico como del sistema colinérgico en el núcleo de la amígdala basolateral en ratas, son importantes para la facilitación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.

Otro estudio reciente mostró que la administración de agonistas a receptores a glucocorticoides inmediatamente después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria, en el núcleo del tracto solitario produjo efectos de facilitación. Estos efectos fueron bloqueados por la administración de antagonistas β -adrenérgicos en la misma región (Roozendaal et al., 1999a).

Como anteriormente se mencionó, la interacción de los glucocorticoides y el sistema colinérgico se ha mostrado en el caso de la amígdala. El estriado tiene interneuronas que sintetizan acetilcolina, lo cual también permite proponer una posible interacción entre ambos sistemas. Datos preliminares en el laboratorio, han mostrado que la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos en el estriado produce una facilitación en la memoria, y este efecto no se presenta cuando son bloqueados los receptores a glucocorticoides por un antagonista, en la misma estructura cerebral. Este trabajo permite inferir que el efecto de mejoría en la memoria encontrado con los presentes hallazgos depende de la interacción de GRs con el sistema colinérgico, es decir; se requiere de la activación de este sistema, tal y como se ha reportado en los estudios de la amígdala. El estriado es una estructura que recibe aferencias de otras partes del SNC, es probable que alguna de ellas interactúe con los GRs (Figura 25).

En el último experimento se encontró que la facilitación de la memoria es producida por la activación específica de receptores a glucocorticoides, ya que al ocupar estos receptores con antagonistas a GRs se bloqueó el efecto de facilitación.

Es importante retomar que en el cerebro hay dos tipos de receptores a corticosteroides ampliamente distribuidos (de Kloet, 1991; de Kloet et al., 1993; McEwen et al., 1968; Reul y de Kloet, 1985). En estudios en los que emplearon las técnicas de hibridación e inmunohistoquímica han demostrado una expresión moderada de ARNm de los receptores a glucocorticoides y de los receptores en el estriado de la rata (Ahima y Harlan, 1990, 1991; Morimoto et al., 1996); y se ha reportado en un estudio empleando la técnica de inmunohistoquímica para localizar los receptores a

mineralocorticoides que no hay expresión de estos receptores en el estriado (Agarwal, Mirshahi, Mirshahi y Rostene, 1993). Estos datos permiten proponer que la corticosterona administrada en el estriado ocuparían solamente los receptores a glucocorticoides, y esto se corroboró cuando los efectos de facilitación fueron bloqueados por la administración del antagonista (RU 38486). Los hallazgos de este estudio permiten determinar que los receptores a glucocorticoides estriatales son los que están involucrados en la consolidación de la memoria de las ratas entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria.

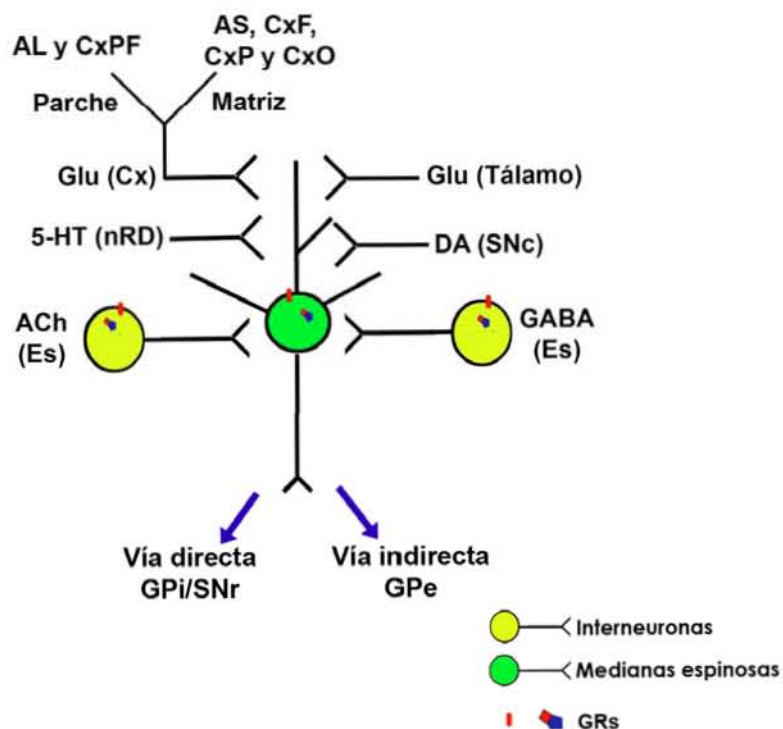


Figura 25. Proyecciones aferentes y eferentes del estriado. Las neuronas estriatales tienen receptores a glucocorticoides y no se sabe cómo interactúan estos receptores con los diferentes sistemas de neurotransmisión. Área límbica (AL), corteza prefrontal (CxPF), área sensoriomotora (AS), corteza frontal (CxF), corteza parietal (CxP), corteza occipital (CxO), glutamato (Glu), dopamina (DA), sustancia nigra compacta (SNc), serotonina (5-HT), núcleo del rafe dorsal (nRD), ácido gamma amino butírico (GABA), acetilcolina (ACh), estriado (Es). Modificado de Gerfen (2000).

McGaugh ha sugerido un modelo que propone la interacción entre el sistema hormonal corticoadrenal y el sistema nervioso que modula la memoria de experiencias de aprendizaje aversivo. Los resultados obtenidos en este estudio permiten incorporar

los efectos encontrados con la activación de receptores a glucocorticoides estriatales y permite preguntarnos si la amígdala es la estructura que modula este efecto, tal y como lo hace con el hipocampo, el núcleo del tracto solitario y la corteza prefrontal; de tal manera que la amígdala participe como una estructura clave que regula, en conjunto con otras regiones cerebrales, el proceso de la memoria de tareas motivadas aversivamente (McGaugh, 2000; Roozendaal, 2003) (Figura 26).

Como puede observarse, no está claro el mecanismo por el cual la corticosterona en el estriado facilita la memoria, lo cual permite proponer nuevos estudios por ejemplo determinar la interacción de los receptores a glucocorticoides con el sistema colinérgico, gabaérgico, noradrenérgico o con el glutamato en el estriado. Así como también, si los efectos sobre la memoria encontrados en esta estructura pueden verse modificados por las manipulaciones realizadas en el núcleo basolateral de la amígdala, como se ha reportado con el hipocampo, el núcleo del tracto solitario y la corteza prefrontal.

No existe evidencia de registros de la actividad neuronal en el estriado ante la administración de corticosterona o de agonistas de receptores a glucocorticoides y es probable que la corticosterona esté modulando la actividad de las neuronas medianas espinosas y/o de las interneuronas; es necesario realizar estudios electrofisiológicos dentro del modelo que se presentó en este trabajo.

En resumen, los hallazgos aquí obtenidos indican que la activación de los receptores a glucocorticoides del estriado probablemente estén favoreciendo las sinapsis excitatorias de las vías aferentes glutamatérgicas (corticales y/o de otras regiones cerebrales como las aferencias de la amígdala), a través de mecanismos que permitan la activación de la PKA y/o de mecanismos que permitan la entrada de Ca^{++} a las neuronas estriatales, favoreciendo así la presencia de potenciales postsinápticos que culminan en la desinhibición de los núcleos de salida dentro del circuito de los ganglios basales, favoreciendo así los mecanismos de consolidación de la memoria. Siendo estos efectos dependientes de la dosis y del tiempo. Además, podemos incluir al estriado dentro del modelo propuesto por McGaugh (2000), debido a que la corticosterona en el estriado produce facilitación en la memoria y esto muestra los efectos directos que puede tener esta hormona en la formación de la memoria.

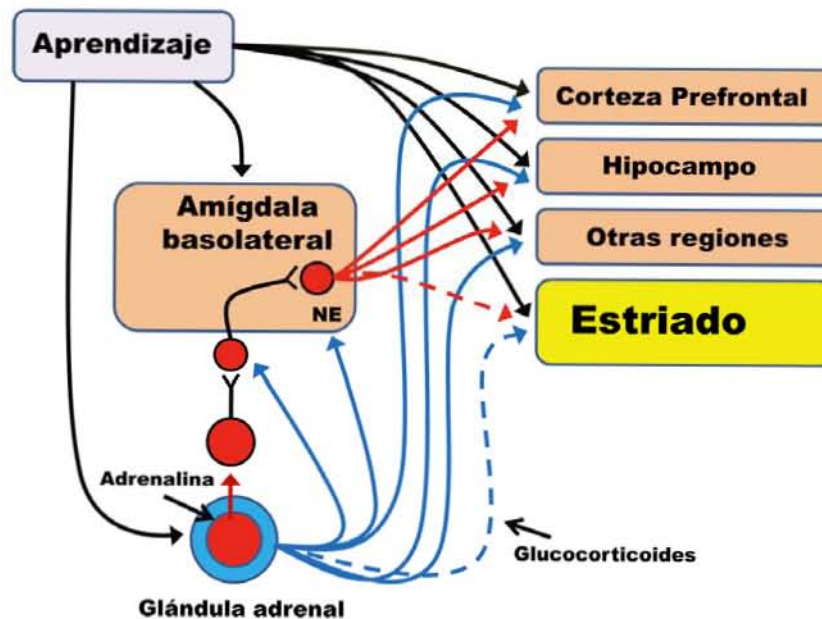


Figura 26. Modelo propuesto por McGaugh, quien plantea que las hormonas liberadas por la glándula adrenal (adrenalina y los glucocorticoides) participan en la formación de la memoria, indirecta o directamente, respectivamente. La amígdala es la estructura clave que regula el proceso de la formación de la memoria de largo plazo. Modificado de McGaugh, 2000.

Finalmente, la segunda parte de experimentos permiten proponer que la corticosterona en el estriado no está participando en la formación de la memoria de la información del contexto o de la estimulación nociceptiva. Un estudio reciente empleando la variante de la tarea de evitación, reveló que la activación de los receptores a glucocorticoides en el hipocampo participa en la formación de la memoria ante el componente de contexto (Roozendaal et al., en prensa).

McDonald y White (1993) han propuesto que en este tipo de tarea están involucrados diferentes tipos de memoria, de acuerdo a la propuesta de sistemas múltiples de memoria; es decir, una memoria emocional, porque posee un alto contenido emocional, ya que durante el entrenamiento de esta tarea se emplea un choque eléctrico aplicado en las patas de la rata; una memoria espacial ya que se establece el aprendizaje mediante claves espaciales y una memoria de procedimiento, ya que implica la asociación de estímulos y respuestas. En este último tipo de memoria participa el estriado.

A pesar de que la tarea de evitación inhibitoria se ha catalogado como una tarea espacial y/o contextual porque los sujetos asocian el lugar con el choque eléctrico, los sujetos pueden también aprender la respuesta conductual de pasar al compartimiento oscuro y asociarlo con la estimulación eléctrica. Al respecto, hay amplia evidencia que indica que el estriado participa en las formas de aprendizaje de tipo estímulo-respuesta (Packard y White, 1991; Packard, Cahill y McGaugh, 1994; Packard y Knowlton, 2002). Estudios en nuestro laboratorio han mostrado que la lesión del estriado deteriora este tipo de aprendizaje (Prado-Alcalá et al., 1975); mientras que en la tarea de miedo Pavloviano, que consiste en colocar al sujeto en el compartimiento oscuro y proporcionarle un choque eléctrico, la lesión del estriado no produjo efectos en la memoria (Reyes-Vázquez, Ibarra y Brust-Carmona, 1979).

De manera complementaria se conoce que los receptores a glucocorticoides del estriado participan en una tarea que involucra memoria de procedimiento (laberinto acuático de Morris con plataforma visible), mientras que para una tarea espacial (laberinto acuático de Morris con plataforma oculta) la activación de los glucocorticoides estriatales no participa (Casillas, Ledesma de la Teja, Serafín, Prado-Alcalá y Quirarte, 2005).

Por lo tanto, con estos resultados puede proponerse que la facilitación en la memoria es debida a la activación de los receptores a glucocorticoides en el estriado, y que este procesamiento de información se lleva a cabo a través de la integración de la asociación entre los estímulos de la tarea y la respuesta de los sujetos.

XII. CONCLUSIONES

El uso de diferentes intensidades de choque eléctrico permitió observar diferentes latencias de retención. El choque eléctrico con la intensidad de 0.45 mA provocó latencias de retención estadísticamente mayores a las del grupo sin choque eléctrico. Por lo tanto, se usó esta intensidad para las siguientes fases experimentales.

En la curva de dosis-respuesta de la corticosterona se pudo observar que la administración de corticosterona, inmediatamente después del entrenamiento produjo un efecto de facilitación con una dosis de 10 ng y de deterioro con una dosis más alta (60 ng). Por lo tanto, al parecer los efectos de la hormona en el estriado parecen producir efectos en forma de una U invertida, en donde dosis moderadas producen mejoría, mientras que dosis bajas y altas no. Incluso dosis más altas producen deterioro.

En la siguiente fase experimental se administró la corticosterona inmediatamente, 30 ó 60 min después del entrenamiento, tal y como se describió en el experimento III, con el objeto de ver si el efecto se presenta a lo largo del proceso de retención. Los datos indican que la administración de la corticosterona (10 ng) 30 minutos después del entrenamiento produce facilitación de la memoria, lo que demuestra que los efectos de la corticosterona se presentan a lo largo del proceso de consolidación.

Finalmente, se administraron dos dosis diferentes del antagonista a los receptores a glucocorticoides para verificar si son este tipo de receptores los que están participando en la facilitación de la memoria. Las dosis de 1 y 10 ng del antagonista bloquearon los efectos encontrados con la administración de corticosterona administrada 30 min después del entrenamiento.

Con estos hallazgos puede concluirse que los corticosteroides producen efectos dependientes de la dosis en el proceso de la consolidación de la memoria, de tal manera que dosis moderadas de corticosterona producen facilitación, mientras que dosis muy altas producen deterioro en la retención de una tarea de evitación inhibitoria. Si se ocupan los receptores GR por un antagonista los efectos encontrados por la

administración de corticosterona son bloqueados, por lo que este hecho confirma la participación de estos receptores en la memoria.

Por último, el procesamiento de la información durante esta tarea se logra a través de la asociación de estímulos y respuestas, por lo que la activación de los receptores a glucocorticoides participa en la actividad estriatal durante la consolidación de este tipo de información.

XIII. REFERENCIAS

- Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, Rosenkranz MA y Davidson RJ. 2003. Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav. Neurosci.* **117**, 505-516.
- Ader R, Weijnen JA y Moleman P. 1972. Retention of passive avoidance responses as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychonomic Sci.* **26**, 125-130.
- Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M y Rostene W. 1993. Immunochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology.* **58**, 575-580.
- Aguado-Aguilar L. 2001. Aprendizaje y memoria. *Rev. Neurol.* **32**, 373-381.
- Ahima R, Krozowski Z y Harlan R. 1991. Type I corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat CNS: Distribution and regulation by corticosteroids. *J. Comp. Neurol.* **313**, 522-538.
- Ahima RS y Harlan RE. 1990. Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience.* **39**, 579-604.
- Ahima RS y Harlan RE. 1991. Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: Topography and implications. *Endocrinology.* **129**, 226-236.
- Albin RL, Young AB y Penney JB. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* **12**, 366-375.
- Alexander GE y DeLong MR. 1985. Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. *J. Neurophysiol.* **53**, 1401-1416.
- Anderson KD y Reiner A. 1990. Extensive co-occurrence of substance P and dynorphin in striatal projection neurons: An evolutionarily conserved feature of basal ganglia organization. *J. Comp. Neurol.* **295**, 339-369.
- Arluison M y de la Manche IS. 1980. High-resolution radioautographic study of the serotonin innervation of the rat corpus striatum after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience.* **5**, 229-240.
- Augood SJ y Emson PC. 1992. Pertussis toxin administration increases the expression of proneurotensin and preproenkephalin A mRNAs in rat striatum. *Neuroscience.* **47**, 317-324.

- Bammer G. 1982. Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **6**, 247-296.
- Bargas J, Galarraga E y Aceves J. 1998. Los ganglios basales. En J. Muñoz-Martinez y X. Garcia (Eds.), *Fisiología, Células, Órganos y Sistemas*. (pp. 257-273). México: UNAM.
- Barker LA, Glick SD, Green JP y Khandelwal J. 1982. Acetylcholine metabolism in the rat hippocampus and striatum following one-trial passive training. *Neuropharmacology.* **21**, 183-185.
- Bayer SA. 1984. Neurogenesis in the rat neostriatum. *Int. J. Dev. Neurosci.* **2**, 163-175.
- Beato M, Herrlich P y Schutz G. 1995. Steroid hormone receptors: Many actors in search of a plot. *Cell.* **83**, 851-857.
- Beatty PA, Beatty WW, Bowman RE y Gilchrist JC. 1970. The effects of ACTH, adrenalectomy and dexamethasone on the acquisition of an avoidance response in rats. *Physiol. Behav.* **5**, 939-944.
- Bédard A, Cossette M, Lévesque M y Parent A. 2002. Proliferating cells can differentiate into neurons in the striatum of normal adult monkey. *Neurosci. Lett.* **328**, 213-216.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilacqua LR, Izquierdo I y Medina JH. 2007. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus. *Neuron.* **53**, 261-277.
- Bermúdez-Rattoni F y Prado-Alcalá RA. 2001. *Memoria. ¿En Dónde Está y Cómo se Forma?* México: Trillas. p 170.
- Boer AG y Gaillard PJ. 2006. Blood-brain barrier dysfunction and recovery. *J. Neural Transm.* **113**, 455-462.
- Bohus B. 1970a. Central nervous structures and the effect of ACTH and corticosteroids on avoidance behavior: A study with intracerebral implantation of corticosteroids in the rat. *Prog. Brain Res.* **32**, 171-184.
- Bohus B. 1970b. The medial thalamus and the opposite effect of corticosteroids and adrenocorticotrophic hormone on avoidance extinction in the rat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **38**, 217-223.
- Bohus B y de Kloet ER. 1981. Adrenal steroids and extinction behavior: Antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sci.* **28**, 433-440.

- Bohus B. 2000. Avoidance. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress* Vol. 2. (pp. 291-294). San Diego: Academic Press.
- Bouyer JJ, Miller RJ y Pickel VM. 1984. Ultrastructural relation between cortical efferents and terminals containing enkephalin-like immunoreactivity in rat neostriatum. *Regul. Pept.* **8**, 105-115.
- Bower GH y Hilgard ER. 1981. *Theories of Learning*. New Jersey: Prentice Hall. pp 10-12.
- Buckingham JC. 2000. Glucocorticoids, role in stress. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress*. Vol. 2. (pp. 261-269). San Diego: Academic Press.
- Buchanan TW y Lovallo WR. 2001. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*. **26**, 307-317.
- Cahill L, Roozendaal B y McGaugh JL. 1997. The neurobiology of memory for aversive emotional events. En M.E. Bouton y M.S. Fanselow (Eds.), *Learning, Motivation and Cognition*. (pp. 369-384). Washington: American Psychological Association.
- Campbell BA y Church RM. 1969. *Punishment and Aversive Behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts. pp 451-452.
- Carey GJ, Billard W, Binch I, Herbert, Cohen-Williams M, Crosby G, Grzelak M, Guzik H, Kozlowski JA y Lowe DB. 2001. SCH 57790, a selective muscarinic M2 receptor antagonist, releases acetylcholine and produces cognitive enhancement in laboratory animals. *Eur. J. Pharmacol.* **431**, 189-200.
- Casillas M, Ledesma de la Teja IS, Serafín N, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2005. *Striatal glucocorticoid receptors are involved in a cued water maze task but not in a spatial task*. En SFN 35th Annual Meeting, pp. 414.420, Washington, USA.
- Cintra A, Bhatnagar M, Chadi G, Tinner B, Lindberg G, Gustafsson JA, Agnati LF y Fuxe K. 1994. Glial and neuronal glucocorticoid receptor immunoreactive cell populations in developing, adult, and aging brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **746**, 42-61.
- Cook D y Kesner RP. 1988. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behav. Neural Biol.* **49**, 332-343.
- Cordero MI y Sandi C. 1998. A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: Dependence upon training intensity. *Brain Res.* **786**, 11-17.
- Cottrell GA y Nakajima S. 1977. Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **7**, 277-280.

- Chang Q y Gold PE. 2003a. Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J. Neurosci.* **23**, 3001-3005.
- Chang Q y Gold PE. 2003b. Intra-hippocampal lidocaine injections impair acquisition of a place task and facilitate acquisition of a response task in rats. *Behav. Brain Res.* **144**, 19-24.
- Chrousos GP y Kino T. 2005. Intracellular glucocorticoid signaling: a formerly simple system turns stochastic. *Sci. STKE.* 48.
- Daly JW, Padgett Y, Creveling D, Cantacuzene D y Kirk KL. 1981. Cyclic AMP-generating systems: Regional differences in activation by adrenergic receptors in rat brain. *J. Neurosci.* **1**, 49-59.
- Dallman MF. 2000. Glucocorticoid negative feedback. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of stress.* Vol. 2. (pp. 224-228.). San Diego: Academic Press.
- Day MD. 1979. *Autonomic Pharmacology. Experimental and Clinical Aspects.* New York: Churchill Livingstone. p 255.
- de Kloet ER. 1991. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front. Neuroendocrinol.* **12**, 95-164.
- de Kloet ER, Oitzl MS y Joëls M. 1993. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell. Mol. Neurobiol.* **13**, 433-455.
- de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS y Joëls M. 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Rev.* **19**, 269-301.
- de Quervain DJ, Roozendaal B y McGaugh JL. 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature.* **394**, 787-790.
- de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL y Hock C. 2000. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat. Neurosci.* **3**, 313-314.
- de Quervain DJF, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B y Hock C. 2003. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur. J. Neurosci.* **17**, 1296-1302.
- de Wied D. 1964. Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *Am. J. Physiol.* **207**, 255-259.
- de Wied D, van Wimersma-Greidanus TB, Bohus B, Urban I y Gispen WH. 1976. Vasopressin and memory consolidation. *Prog. Brain Res.* **45**, 181-194.

- Denny-Brown D y Yanagisawa N. 1976. The role of the basal ganglia in the initiation of movement. En M. Yahr (Ed.), *The Basal Ganglia*. (pp. 115-149). New York: Raven Press.
- Devan BD, McDonald RJ y White NM. 1999. Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: Relation to thigmotaxis. *Behav. Brain Res.* **100**, 5-14.
- Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M y Rose GM. 1992. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus.* **2**, 421-430.
- Diamond DM, Park CR, Heman KL y Rose GM. 1999. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus.* **9**, 542-552.
- Díaz del Guante MA, Cruz-Morales SE y Prado-Alcalá RA. 1991. Time-dependent effects of cholinergic blockade of the striatum on memory. *Neurosci. Lett.* **122**, 79-82.
- Divac I, Rosvold HE y Szwarcbart MK. 1967. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **63.**, 183-190.
- Divac I y Oberg RGE. 1979. Current conceptions of neostriatal functions. History and evaluation. En I. Divac y R.G.E. Oberg (Eds.), *The Neostriatum*. (pp. 215-230). Oxford: Pergamon Press.
- Dubrovsky BO, Liquornik MS, Noble P y Gijbers K. 1987. Effects of 5 alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Res. Bull.* **19**, 635-638.
- Dudai Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.* **55**, 51-86.
- Duman RS, Strada SJ y Enna SJ. 1989. Glucocorticoid administration increases receptor-mediated and forskolin-stimulated cyclic AMP accumulation in rat brain cerebral cortical slices. *Brain Res.* **477**, 166-171.
- Duncan CP. 1949. The retroactive effect of electroconvulsive shock. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **42**, 32-44.
- Dunnett SB y Iversen SD. 1981. Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behav. Brain Res.* **2**, 189-209.
- Eichenbaum H. 2002. *The Cognitive Neuroscience of Memory: An Introduction*. New York: Oxford University Press. p 370.

- Elliott EM y Sapolsky RM. 1993. Corticosterone impairs hippocampal neuronal calcium regulation posible mediating mechanisms. *Brain Res.* **602**, 84-90.
- Emerich DF y Sanberg PR. 1992. Animal models of Huntington's disease. En A.A. Boulton, G.B. Baker y R.F. Butterworth (Eds.), *Animals Models of Neurological Disease I: Neurodegenerative Disease*. (pp. 65-134). Totowa: The Human Press.
- Endröczy E. 1972. *Limbic System Learning and Pituitary-Adrenal Function*. Budapest: Akadémiai Kiadó. pp 100-103.
- Estévez-González A, García-Sánchez C y Barraquer-Bordas LI. 1997. La memoria y el aprendizaje: "experiencia" y "habilidad" del cerebro. *Rev. Neurol.* **25**, 1976-1988.
- Evans SJ, Moore FL y Murray TF. 1998. Solubilization and pharmacological characterization of a glucocorticoid membrane receptor from an amphibian brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **67**, 1-8.
- Fibiger HC, Phillips AG y Zis AP. 1974. Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2**, 87-96.
- Finger S. 1994. The nature of the memory trace. En *Origins of Neuroscience. A History of Explorations into Brain Function*. (pp. 332-397). New York: Oxford University Press.
- Flood JF, Vidal DI, Bennett EL, Orme AE, Vasquez S y Jarvik ME. 1978. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **8**, 81-87.
- Foy MR, Stanton ME, Levine S y Thompson RF. 1987. Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behav. Neural Biol.* **48**, 138-149.
- Freund TF, Powell JF y Smith AD. 1984. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience.* **13**, 1189-1215.
- Fulton D, Kemenes I, Andrew RJ y Benjamin PR. 2005. A single time-window for protein synthesis-dependent long-term memory formation after one-trial appetitive conditioning. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 1347-1358.
- Fuxe K, Wikstrom AC, Okret S, Agnati LF, Harfstrand A, Yu ZY, Granholm L, Zoli M, Vale W y Gustafsson JA. 1985. Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel- and diencephalon using a monoclonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor. *Endocrinology.* **117**, 1803-1812.
- Gerfen CR. 1992. The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* **15**, 133-139.

- Gerfen CR. 2000. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* **23**, S64-S70.
- Giordano M y Prado-Alcalá RA. 1986. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**, 905-909.
- Glick SD y Greenstein S. 1973. Comparative learning and memory deficits following hippocampal and caudate lesions in mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **82**, 188-194.
- Goggi J, Pullar IA, Carney SL y Bradford HF. 2003. The control of [125I]BDNF release from striatal rat brain slices. *Brain Res.* **967**, 201-209.
- Gold PE y van Buskirk RB. 1976. Effects of posttrial hormone injections on memory processes. *Horm. Behav.* **7**, 509-517.
- Gold PE y McGaugh JL. 1977. Hormones and memory. En L.H. Miller, C.A. Sandman y A.J. Kastin (Eds.), *Neuropeptide Influences on the Brain and Behavior*. (pp. 127-143). New York: Raven Press.
- Gold PE. 2003. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**, 194-210.
- Goldman PS y Nauta WJ. 1977. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **72**, 369-386.
- Gonzalez A, Russchen FT y Lohman AH. 1990. Afferent connections of the striatum and the nucleus accumbens in the lizard *Gekko gecko*. *Brain Behav. Evol.* **36**, 39-58.
- Gould E, Woolley CS y McEwen BS. 1991. The hippocampal formation: Morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology.* **16**, 67-84.
- Graybiel AM. 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* **13**, 244-254.
- Graybiel AM. 2005. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr. Opin. Neurobiol.* **15**, 638-644.
- Gurdjian ES. 1982. The habenulae of the rat. *J. Comp. Neurol.* **45**, 249-281.
- Halliday AL y Cepko CL. 1992. Generation and migration of cells in the developing striatum. *Neuron.* **9**, 15-26.
- Hattori T, McGeer EG y McGeer PL. 1979. Fine structural analysis of the cortico-striatal pathway. *J. Comp. Neurol.* **185**, 347-353.

- Hauber W. 1998. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog. Neurobiol.* **56**, 507-540.
- Haycock JW, Deadwyler SA, Sideroff SI y McGaugh JL. 1973. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Exp. Neurol.* **41**, 201-213.
- Heimer L, Zahm DS y Alheid GF. 1995. Basal ganglia. En G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System*. (pp. 579-620). New York: Academic Press.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC y Cullinan WE. 2003. Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* **24**, 151-180.
- Hilgard ER y Bower GH. 1983. *Teorías del Aprendizaje*. México: Trillas. pp 12-19.
- Horner HC, Packan DR y Sapolsky RM. 1990. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology.* **52**, 57-64.
- Hui GK, Figueroa IR, Poytress BS, Roozendaal B, McGaugh JL y Weinberger NM. 2004. Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* **81**, 67-74.
- ILAR. 1996. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington: National Academy Press. p 140.
- Izquierdo I y Medina JH. 1995. Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **63**, 19-32.
- Izquierdo I, Bevilaqua LRM, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH y Cammarota M. 2006. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci.* **29**, 421-427.
- Joëls M, Pu ZW, Wiegert O, Oitzl MS y Krugers HJ. 2006. Learning under stress: How does it work? *Trends Cogn. Sci.* **10**, 152-158.
- Joëls M y de Kloet ER. 1989. Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science.* **245**, 1502-1505.
- Joëls M y de Kloet ER. 1992. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci.* **15**, 25-30.
- John ER. 1977. *Mecanismos de la Memoria*. México: Trillas. p 521.

- Johnson LR, Farb C, Morrison JH, McEwen BS y LeDoux JE. 2005. Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience*. **136**, 289-299.
- Kalat JW. 1995. The biology of learning and memory. En P. Gadsby y R. Flyer (Eds.), *Biological Psychology* (pp. 448-482). California: Brooks/Cole.
- Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM. 2000. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw Hill. p 1414.
- Kandel ER. 2006. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*. New York: W.W. Norton & Company, Inc. p 510.
- Kawaguchi Y. 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* **13**, 4908-4923.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ y Emson PC. 1995. Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* **18**, 527-535.
- Kemp JM y Powell TP. 1971. The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B-Biol. Sci.* **262**, 383-401.
- Kerr DS, Campbell LW, Thibault O y Landfield PW. 1992. Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca²⁺ conductances: Relevance to brain aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89**, 8527-8531.
- Kim HJ y Routtenberg A. 1976. *Retention deficits following post-striatal dopamine injection in rat neostriatum*. En Sixth Annual Meeting, Vol. II. Neuroscience, Canada.
- Kim JJ, Foy MR y Thompson RF. 1996. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 4750-4753.
- Kimura M. 1995. Role of basal ganglia in behavioral learning. *Neurosci. Res.* **22**, 353-358.
- Kirkby RJ y Kimble DP. 1968. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.* **20**, 215-227.
- Kitabatake Y, Hikida T, Watanabe D, Pastan I y Nakanishi S. 2003. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 7965-7970.
- Kitai ST. 1981. Anatomy and physiology of the neostriatum. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **30**, 1-21.

- Klee CB. 1991. Concerted regulation of protein phosphorylation and dephosphorylation by calmodulin. *Neurochem. Res.* **16**, 1059-1065.
- Kovács GL, Telegdy G y Lissák K. 1977. Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Horm. Behav.* **8**, 155-165.
- Lachowicz JE, Duffy RA, Ruperto V, Kozlowski J, Zhou G, Clader J, Billard W, Binch III H, Crosby G y Cohen-Williams M. 2001. Facilitation of acetylcholine release and improvement in cognition by a selective M2 muscarinic antagonist, SCH 72788. *Life Sci.* **68**, 2585-2592.
- Lang CM y Hughes HC. 1979. Anestesia. En C.M. Lang (Ed.), *Cirugía Fisiológica Animal*. (pp. 35-45). España: Acribia.
- Lavoie B, Parent A y Bedard PJ. 1991. Effects of dopamine denervation on striatal peptide expression in parkinsonian monkeys. *Can. J. Neurol. Sci.* **18**, 373-375.
- Lawrence MS y Sapolsky RM. 1994. Glucocorticoids accelerate ATP loss following metabolic insults in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* **646**, 303-306.
- Lechner HA, Squire LR y Byrne JH. 1999. 100 years of consolidation - Remembering Muller and Pilzecker. *Learn. Mem.* **6**, 77-87.
- Legault G, Smith CT y Beninger RJ. 2006. Post-training intra-striatal scopolamine or flupenthixol impairs radial maze learning in rats. *Behav. Brain Res.* **170**, 148-155.
- Lévesque M y Parent A. 2005. The striatofugal fiber system in primates: A reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *PNAS.* **102**, 11888-11893.
- Liang KC. 1999. Pre- or post-training injection of buspirone impaired retention in the inhibitory avoidance task: Involvement of amygdala 5-HT_{1A} receptors. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 1491-1500.
- López JK, Akil H y Watson SJ. 1999. Role of biological and psychological factors in early development and their impact on adult life. Neural circuits mediating stress. *Biol. Psychiatry.* **46**, 1461-1471.
- Lorenzini CA, Baldi E, Bucherelli C y Tassoni G. 1995. Time-dependent deficits of rat's memory consolidation induced by tetrodotoxin injections into the caudate-putamen, nucleus accumbens, and globus pallidus. *Neurobiol. Learn. Mem.* **63**, 87-93.
- Loscertales M, Rose SPR y Sandi C. 1997. The corticosteroid synthesis inhibitors metyrapone and aminoglutethimide impair long-term memory for a passive avoidance task in day-old chicks. *Brain Res.* **769**, 357-361.

- Lösel R y Wehling M. 2003. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **4**, 46-56.
- Lupien SJ, Gillin CJ y Hauger RL. 1999. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose-response study in humans. *Behav. Neurosci.* **113**, 420-430.
- Ma YL, Chen KY, Wei CL y Lee EH. 1999. Corticotropin-releasing factor enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression to facilitate memory retention in rats. *Chin. J. Physiol.* **42**, 73-81.
- Makara G y Haller J. 2001. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Prog. Neurobiol.* **65**, 367-390.
- Malin EL y McGaugh JL. 2006. Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 1959-1963.
- Marín O, González A y Smeets WJAJ. 1997a. Basal ganglia organization in amphibians: Efferent connections of the striatum and the nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.* **380**, 23-50.
- Marín O, González A y Smeets WJ. 1997b. Basal ganglia organization in amphibians: Afferent connections to the striatum and the nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.* **378**, 16-49.
- Marín O, Smeets WJ y González A. 1997c. Basal ganglia organization in amphibians: Development of striatal and nucleus accumbens connections with emphasis on the catecholaminergic inputs. *J. Comp. Neurol.* **383**, 349-369.
- Marín O, Smeets WJ y González A. 1998. Evolution of the basal ganglia in tetrapods: A new perspective based on recent studies in amphibians. *Trends Neurosci.* **21**, 487-494.
- Martínez JL, Jensen RA, Messing RB, Rigter H y McGaugh JL. 1981. *Endogenous Peptides and Learning and Memory Process*. New York: Academic Press. pp 587-588.
- McDonald RJ y White NM. 1993. A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav. Neurosci.* **107**, 3-22.
- McEwen BS, Weiss JM y Schwartz LS. 1968. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature.* **220**, 911-912.
- McEwen BS, de Kloet ER y Rostene W. 1986. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.* **66**, 1121-1188.

- McEwen BS y Sapolsky RM. 1995. Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 205-216.
- McGaugh JL. 1966. Time-dependent processes in memory storage. *Science.* **153**, 1351-1358.
- McGaugh JL. 2000. Memory-a century of consolidation. *Science.* **287**, 248-251.
- McGaugh JL e Izquierdo I. 2000. The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends Pharmacol. Sci.* **21**, 208-210.
- McGaugh JL. 2002. Memory consolidation and the amygdala: A systems perspective. *Trends Neurosci.* **25**, 456.
- McGaugh JL. 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing. *Annul. Rev. Neurosci.* **27**, 1-28.
- McGaugh JL. 2005. Emotional arousal and enhanced amygdala activity: new evidence for the old perseveration-consolidation hypothesis. *Learn. Mem.* **12**, 77-79.
- Medina AC. 2000. *Corticosteroides y memoria: Un estudio experimental.* Tesis de Maestría en Ciencias (Neurobiología), Juriquilla, Qro.
- Medina L y Reiner A. 1995. Neurotransmitter organization and connectivity of the basal ganglia in vertebrates: Implications for the evolution of basal ganglia. *Brain Behav. Evol.* **46**, 235-258.
- Medina L y Reiner A. 1997. The efferent projections of the dorsal and ventral pallidal parts of the pigeon basal ganglia, studied with biotinylated dextran amine. *Neuroscience.* **81**, 773-802.
- Medina L, Veenman CL y Reiner A. 1997. Evidence for a possible avian dorsal thalamic region comparable to the mammalian ventral anterior, ventral lateral, and oral ventroposterolateral nuclei. *J. Comp. Neurol.* **384**, 86-108.
- Meijer OC, de Kloet ER y McEwen BS. 2000. Corticosteroid receptors. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress* Vol. 2. (pp. 557-569). San Diego: Academic Press.
- Mitcham JC y Thomas RK. 1972. Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance learning in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **81**, 101-107.
- Monfils MH, Cowansage KK y LeDoux JE. 2007. Brain-derived neurotrophic factor: linking fear learning to memory consolidation. *Mol. Pharmacol.* **72**, 235-237.
- Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K y Kawata M. 1996. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci. Res.* **26**, 235-269.

- Morsink MC, Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Meijer OC, De Kloet ER y Datson NA. 2006a. The dynamic pattern of glucocorticoid receptor-mediated transcriptional responses in neuronal PC12 cells. *J. Neurochem.* **99**, 1282-1298.
- Morsink MC, Steenbergen PJ, Vos JB, Karst H, Joëls M, De Kloet ER y Datson NA. 2006b. Acute activation of hippocampal glucocorticoid receptors results in different waves of gene expression throughout time. *J. Neuroendocrinol.* **18**, 239-252.
- Morsink MC, Van Gemert NG, Steenbergen PJ, Joëls M, De Kloet ER y Datson NA. 2007. Rapid glucocorticoid effects on the expression of hippocampal neurotransmission-related genes. *Brain Res.* **1150**, 14-20.
- Mowrer OH. 1951. Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychol. Rev.* **58**, 350-354.
- Nater UM, Okere U, Stallkamp R, Moor C, Ehlert U y Kliegel M. 2006. Psychosocial stress enhances time-based prospective memory in healthy young men. *Neurobiol. Learn. Mem.* **86**, 344-348.
- Nathan SV, Griffith QK, McReynolds JR, Hahn EL y Roozendaal B. 2004. Basolateral amygdala interacts with other brain regions in regulating glucocorticoid effects on different memory functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1032**, 179-182.
- Neill DB y Grossman SP. 1970. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **71**, 311-317.
- Oitzl MS, Sutanto W y de Kloet ER. 1990. Mineralo and glucocorticoides receptor function in a spatial orientation task. *J. Steroid Biochem.* **26**, 72S.
- Oitzl MS y de Kloet ER. 1992. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* **106**, 62-71.
- Oitzl MS, Fluttert M y de Kloet ER. 1998. Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res.* **797**, 159-162.
- Okuda S, Roozendaal B y McGaugh JL. 2004. Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 853-858.
- Packard MG, Hirsh R y White NM. 1989. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *J. Neurosci.* **9**, 1465-1472.

- Packard MG y White NM. 1991. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav. Neurosci.* **105**, 295-306.
- Packard MG y McGaugh JL. 1992. Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci.* **106**, 439-446.
- Packard MG, Cahill L y McGaugh JL. 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 8477-8481.
- Packard MG y McGaugh JL. 1996. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* **65**, 65-72.
- Packard MG, Introini-Collison I y McGaugh JL. 1996. Stria terminalis lesions attenuate memory enhancement produced by intracaudate nucleus injections of oxotremorine. *Neurobiol. Learn. Mem.* **65**, 278-282.
- Packard MG. 1998. Posttraining estrogen and memory modulation. *Horm. Behav.* **34**, 126-139.
- Packard MG. 1999. Dissociation of multiple memory systems by posttraining intracerebral injections of glutamate. *Psychobiology.* **27**, 40-50.
- Packard MG, Vecchioli SF, Schroeder JP y Gasbarri A. 2001. Task-dependent role for dorsal striatum metabotropic glutamate receptors in memory. *Learn. Mem.* **8**, 96-103.
- Packard MG y Knowlton BJ. 2002. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* **25**, 563-593.
- Parent A. 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* **13**, 254-258.
- Parent A y Hazrati LN. 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **20**, 91-127.
- Pavlides C, Watanabe Y y McEwen BS. 1993. Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus.* **3**, 183-192.
- Pavlides C, Ogawa S, Kimura A y McEwen BS. 1996. Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices. *Brain Res.* **738**, 229-235.

- Pavlidis C y McEwen BS. 1999. Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Res.* **851**, 204-214.
- Paxinos G y Watson C. 1998. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press. p 256.
- Pearson BE. 2000. Glucocorticoids, overview. En G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress*. Vol. 2. (pp. 244-261). San Diego: Academic Press.
- Pérez-Ruiz C y Prado-Alcalá RA. 1989. Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer. *Brain Res. Bull.* **22**, 599-603.
- Poldrack RA y Packard MG. 2003. Competition among multiple memory systems: Converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia.* **41**, 245-251.
- Power AE, Roozendaal B y McGaugh JL. 2000. Glucocorticoid enhancement of memory consolidation in the rat is blocked by muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 3481-3487.
- Power AE, Vazdarjanova A y McGaugh JL. 2003. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**, 178-193.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg-Zylberbaum J, Alvarez-Leefmans J, Gómez A, Singer S y Brust-Carmona H. 1972. A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. *Psychopharmacologia.* **25**, 339-346.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg-Zylberbaum J, Alvarez-Leefmans J y Brust-Carmona H. 1973. Suppression of motor conditioning by the injection of 3 M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiol. Behav.* **10**, 59-64.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg ZJ, Arditti ZL, García MM, Prieto HG y Brust-Carmona H. 1975. Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiol. Behav.* **15**, 283-287.
- Prado-Alcalá RA y Cobos-Zapíaín GG. 1979. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a 'moving' engram. *Brain Res.* **172**, 577-583.
- Prado-Alcalá RA, Kaufmann P y Moscona R. 1980a. Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **12**, 249-253.
- Prado-Alcalá RA, Cruz-Morales SE y Lopez-Miro FA. 1980b. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neurosci. Lett.* **18**, 339-345.

- Prado-Alcalá RA, Signoret L y Figueroa M. 1981. Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **15**, 633-636.
- Prado-Alcalá RA, Signoret-Edward L, Figueroa M, Giordano M y Barrientos MA. 1984. Post-trial injection of atropine into the caudate nucleus interferes with long-term but not with short-term retention of passive avoidance. *Behav. Neural Biol.* **42**, 81-84.
- Prado-Alcalá RA, Fernández-Samblancat M y Solodkin-Herrera M. 1985. Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **22**, 243-247.
- Prado-Alcalá RA. 1991. Fisiología del aprendizaje y la memoria. En G. Ninomiya (Ed.), *Fisiología Humana. I. Neurofisiología*. (pp. 492-508). México: Manual Moderno.
- Prado-Alcalá RA, Fernández-Ruíz J y Quirarte G. 1993. Cholinergic neurons and memory. En T.W. Stone (Ed.), *Aspects of Synaptic Transmission 2: Acetylcholine, Sigma Receptors, CCK and Eicosanoids, Neurotoxins*. (pp. 59-71). London: Taylor and Francis.
- Prado-Alcalá RA, Solana-Figueroa R, Galindo LE, Medina AC y Quirarte GL. 2003a. Blockade of striatal 5-HT₂ receptors produces retrograde amnesia in rats. *Life Sci.* **74**, 481-488.
- Prado-Alcalá RA, Ruiloba MI, Rubio L, Solana-Figueroa R, Medina C, Salado-Castillo R y Quirarte GL. 2003b. Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation. *Synapse.* **47**, 169-175.
- Prado-Alcalá RA, Díaz del Guante MA, Garín-Aguilar ME, Díaz-Trujillo A y Quirarte GL. 2006. La reconsolidación de la memoria: Un concepto desafortunado. En L.A. Oblitas (Ed.), *Atlas de Psicología de la Salud*. Bogotá: PSICOM.
- Pych JC, Chang Q, Colon-Rivera C y Gold PE. 2005. Acetylcholine release in hippocampus and striatum during testing on a rewarded spontaneous alternation task. *Neurobiol. Learn. Mem.* **84**, 93-101.
- Quirarte GL, Roozendaal B y McGaugh JL. 1997. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 14048-14053.
- Quirarte GL, Sánchez-Resendis O, Medina AC, Serafín N, Rodríguez-Franco Y y Prado-Alcalá RA. 2004. Influencias hormonales sobre la memoria. En J. Velázquez-Moctezuma (Ed.), *Temas Selectos de Neurociencias III*. (pp. 85-96). México: Universidad Autónoma Metropolitana.

- Radecki DT, Brown LM, Martinez J y Teyler TJ. 2005. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus*. **15**, 246-253.
- Ragozzino ME. 2003. Acetylcholine actions in the dorsomedial striatum support the flexible shifting of response patterns. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**, 257-267.
- Rashid S y Lewis GF. 2005. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clin. Biochem.* **38**, 401-409.
- Reiner A y Anderson KD. 1990. The patterns of neurotransmitter and neuropeptide co-occurrence among striatal projection neurons: Conclusions based on recent findings. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **15**, 251-265.
- Reiner A y Anderson KD. 1993. Co-occurrence of gamma-aminobutyric acid, parvalbumin and the neurotensin-related neuropeptide LANT6 in pallidal, nigral and striatal neurons in pigeons and monkeys. *Brain Res.* **624**, 317-325.
- Reul JM y de Kloet ER. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* **117**, 2505-2511.
- Reul JM, de Kloet ER, van Sluijs FJ, Rijnberk A y Rothuizen J. 1990. Binding characteristics of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in dog brain and pituitary. *Endocrinology.* **127**, 907-915.
- Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilanz-Bleuel A, Holsboer F y Linthorst AC. 2000. The brain mineralocorticoid receptor: Greedy for ligand, mysterious in function. *Eur. J. Pharmacol.* **405**, 235-249.
- Reyes-Vázquez C, Ibarra T y Brust-Carmona H. 1979. Persistence of classical conditioned heart rate after extensive lesions of the striatum in rats. *Physiol. Behav.* **22**, 1101-1105.
- Roosendaal B y McGaugh JL. 1996. The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Res.* **709**, 243-250.
- Roosendaal B, Bohus B y McGaugh JL. 1996a. Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology.* **21**, 681-693.
- Roosendaal B, Portillo-Marquez G y McGaugh JL. 1996b. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav. Neurosci.* **110**, 1074-1083.

- Roozendaal B y McGaugh JL. 1997a. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* **9**, 76-83.
- Roozendaal B y McGaugh JL. 1997b. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem.* **67**, 176-179.
- Roozendaal B, Williams CL y McGaugh JL. 1999a. Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: Involvement of the basolateral amygdala. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 1317-1323.
- Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE y McGaugh JL. 1999b. Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 11642-11647.
- Roozendaal B, Phillips RG, Power AE, Brooke SM, Sapolsky RM y McGaugh JL. 2001. Memory retrieval impairment induced by hippocampal CA3 lesions is blocked by adrenocortical suppression. *Nat. Neurosci.* **4**, 1169-1171.
- Roozendaal B. 2002. Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 578-595.
- Roozendaal B, Quirarte GL y McGaugh JL. 2002. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor--cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur. J. Neurosci.* **15**, 553-560.
- Roozendaal B. 2003. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **27**, 1213-1223.
- Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, de Quervain DJF y McGaugh JL. 2003. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 1328-1333.
- Roozendaal B, McReynolds JR y McGaugh JL. 2004a. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J. Neurosci.* **24**, 1385-1392.
- Roozendaal B, de Quervain DJF, Schelling G y McGaugh JL. 2004b. A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* **81**, 150-154.

- Roozendaal B, Hahn EL, Nathan SV, de Quervain DJ-F y McGaugh JL. 2004c. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *J. Neurosci.* **24**, 8161-8169.
- Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ-F y McGaugh JL. 2006a. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience.* **138**, 901-910.
- Roozendaal B, Hui GK, Hui IR, Berlau DJ, McGaugh JL y Weinberger NM. 2006b. Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning. *Neurobiol. Learn. Mem.* **86**, 249-255.
- Roozendaal B, Barsegyan A y Lee SK. En prensa. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. En *Prog. Brain Res.*
- Russchen FT, Smeets WJ y Hoogland PV. 1987. Histochemical identification of pallidal and striatal structures in the lizard *Gekko gekko*: Evidence for compartmentalization. *J. Comp. Neurol.* **256**, 329-341.
- Russchen FT y Jonker AJ. 1988. Efferent connections of the striatum and the nucleus accumbens in the lizard *Gekko gekko*. *J. Comp. Neurol.* **276**, 61-80.
- Sadikot AF, Parent A y Francois C. 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections. *J. Comp. Neurol.* **315**, 137-159.
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y y Bolam JP. 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J. Comp. Neurol.* **320**, 228-242.
- Salado-Castillo R, Díaz del Guante MA, Alvarado R, Quirarte GL y Prado-Alcalá RA. 1996. Effects of regional GABAergic blockade of the striatum on memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **66**, 102-108.
- Sandberg K, Sanberg PR, Hanin I, Fisher A y Coyle JT. 1984. Cholinergic lesion of the striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. *Behav. Neurosci.* **98**, 162-165.
- Sandi C y Rose SP. 1994a. Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur. J. Neurosci.* **6**, 1292-1297.
- Sandi C y Rose SP. 1994b. Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res.* **647**, 106-112.

- Sandi C, Loscertales M y Guaza C. 1997. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur. J. Neurosci.* **9**, 637-642.
- Sandi C y Rose SP. 1997. Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology.* **133**, 152-160.
- Sandi C. 2003. Implicación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. *Rev. Neurol.* **37**, 843-848.
- Sandi C, Woodson JC, Haynes VF, Park CR, Touyarot K, Lopez-Fernandez MA, Venero C y Diamond DM. 2005. Acute stress-induced impairment of spatial memory is associated with decreased expression of neural cell adhesion molecule in the hippocampus and prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry.* **57**, 856-864.
- Sapolsky RM, Romero LM y Munck AU. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev.* **21**, 55-89.
- Scoville WB y Milner B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **20**, 11-21.
- Selemon LD y Goldman-Rakic PS. 1985. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* **5**, 776-794.
- Shadmehr R y Holcomb HH. 1997. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science.* **277**, 821-825.
- Sherman KA, Kuster JE, Dean RL, Bartus RT y Friedman E. 1981. Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with memory impairments. *Neurobiol. Aging.* **2**, 99-104.
- Smeets WJAJ. 1991. Comparative aspects of the distribution of substance P and dopamine immunoreactivity in the substantia nigra of amniotes. *Brain Behav. Evol.* **37**, 179-188.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E y Bolam JP. 1998. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* **86**, 353-387.
- Soghomonian JJ, Descarries L y Watkins KC. 1989. Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: A radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res.* **481**, 67-86.
- Solana-Figueroa R y Prado-Alcalá RA. 1990. Retrograde amnesia produced by intrastriatal atropine and its reversal by choline. *Life Sci.* **46**, 679-686.

- Solana-Figueroa R, Salado-Castillo R, Quirarte GL, Galindo LE y Prado-Alcalá RA. 2002. Enhanced inhibitory avoidance training protects against the amnesic effect of p-chloroamphetamine. *Life Sci.* **71**, 391-399.
- Squire LR. 1987. *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press. pp 134-135.
- Squire LR y Kandel ER. 1999a. Brain systems for declarative memory. En *Memory From Mind to Molecules*. (pp. 83-108). New York: Scientific American Library.
- Squire LR y Kandel ER. 1999b. A synaptic storage mechanism for declarative memory. En *Memory From Mind to Molecules*. (pp. 109-127). New York: Scientific American Library.
- Squire LR. 2004. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* **82**, 171-177.
- Staubli U y Huston JP. 1978. Effects of post-trial reinforcing vs. subreinforcing stimulation of the substantia nigra on passive avoidance learning. *Brain Res. Bull.* **3**, 519-524.
- Stone EA, McEwen BS, Herrera AS y Carr KD. 1987. Regulation of [alpha] and [beta] components of noradrenergic cyclic AMP response in cortical slices. *Eur. J. Pharmacol.* **141**, 347-356.
- Strong R, Hicks P, Hsu L, Bartus RT y Enna SJ. 1980. Age-related alterations in the rodent brain cholinergic system and behavior. *Neurobiol. Aging.* **1**, 59-63.
- Sutanto W y de Kloet ER. 1987. Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. *Endocrinology.* **121**, 1405-1411.
- Sze PY y Iqbal Z. 1994a. Regulation of calmodulin content in synaptic plasma membranes by glucocorticoids. *Neurochem. Res.* **19**, 1455-1461.
- Sze PY y Iqbal Z. 1994b. Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain sinaptosomes. *Neuroendocrinology.* **59**, 457-465.
- Tasker JG, Di S y Malcher-Lopes R. 2006. Minireview: Rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology.* **147**, 5549-5556.
- Thompson BL, Erickson K, Schulkin J y Rosen JB. 2004. Corticosterone facilitates retention of contextually conditioned fear and increases CRH mRNA expression in the amygdala. *Behav. Brain Res.* **149**, 209-215.
- Thompson RF. 1991. *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. México: Trillas. pp 577-599.

- Thompson RF y Kim JJ. 1996. Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 13438-13444.
- Totterdell S y Smith AD. 1989. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J. Chem. Neuroanat.* **2**, 285-298.
- Vaher P, Luine V, Gould E y McEwen BS. 1994. Adrenalectomy impairs spatial memory in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **746**, 405-407.
- van Wimersma-Greidanus TB. 1970. Effects of steroids on extinction of an avoidance response in rats. A structure-activity relationship study. En D. de Wied y J.A.W.M. Weijnen (Eds.), *Pituitary, Adrenal and the Brain. Progress in Brain Research* Vol. 32. (pp. 185-191). Amsterdam: Elsevier.
- Veenman CL, Wild JM y Reiner A. 1995. Organization of the avian "corticostratial" projection system: A retrograde and anterograde pathway tracing study in pigeons. *J. Comp. Neurol.* **354**, 87-126.
- Veenman CL, Medina L y Reiner A. 1997. Avian homologues of mammalian intralaminar, mediodorsal and midline thalamic nuclei: Immunohistochemical and hodological evidence. *Brain Behav. Evol.* **49**, 78-98.
- Warburton DM y Wesnes K. 1984. Drugs as research tools in psychology: Cholinergic drugs and information processing. *Neuropsychobiology.* **11**, 121-132.
- Wilson CJ y Groves PM. 1980. Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* **194**, 599-615.
- Winocur G. 1974. Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **86**, 432-439.
- Wu Y, Richard S y Parent A. 2000. The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci. Res.* **38**, 49-62.
- Wyers EJ, Deadwyler SA, Hirasuna N y Montgomery D. 1973. Passive avoidance retention and caudate stimulation. *Physiol. Behav.* **11**, 809-819.
- Yang YL, Chao PK y Lu KT. 2006. Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology.* **31**, 912-924.
- Zorawski M y Killcross S. 2002. Posttraining glucocorticoid receptor agonist enhances memory in appetitive and aversive Pavlovian discrete-cue conditioning paradigms. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 458-464.

XIV. ANEXO

Titulo del artículo publicado:

Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context of footshock components.

Downloaded from www.learnmem.org on October 4, 2007

LEARNING & MEMORY

Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context or footshock components

Andrea C. Medina, Jonathan R. Charles, Verónica Espinoza-González, Oscar Sánchez-Resendis, Roberto A. Prado-Alcalá, Benno Roozendaal and Gina L. Quirarte

Learn. Mem. 2007 14: 673-677

Access the most recent version at doi:10.1101/lm.654407

References This article cites 41 articles, 5 of which can be accessed free at:
<http://www.learnmem.org/cgi/content/full/14/10/673#References>

Email alerting service Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article or [click here](#)

Notes

To subscribe to *Learning & Memory* go to:
<http://www.learnmem.org/subscriptions/>

© 2007 Cold Spring Harbor Laboratory Press



Brief Communication

Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context or footshock components

Andrea C. Medina,¹ Jonathan R. Charles,^{1,2} Verónica Espinoza-González,¹ Oscar Sánchez-Resendis,¹ Roberto A. Prado-Alcalá,¹ Benno Roozendaal,² and Gina L. Quirarte^{1,3}

¹Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla Querétaro 76230, México; ²Center for the Neurobiology of Learning and Memory, Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, CA 92697-3800, USA

It is well established that glucocorticoid administration into a variety of brain regions facilitates memory consolidation of fear-conditioning tasks, including inhibitory avoidance. The present findings indicate that the natural glucocorticoid corticosterone administered into the dorsal striatum (i.e., caudate nucleus) of male Wistar rats produced dose- and time-dependent enhancement of inhibitory avoidance memory consolidation. However, as assessed with a modified inhibitory avoidance procedure that took place on two sequential days to separate context training from footshock training, corticosterone administration into the dorsal striatum did not enhance memory of either the contextual or aversively motivational aspects of the task.

Considerable evidence indicates that adrenocortical hormones facilitate the consolidation of long-term memories of emotionally arousing experiences by acting in a variety of brain regions (for reviews, see Sandi 1998; de Kloet et al. 1999; Roozendaal 2000; McGaugh and Roozendaal 2002). For example, glucocorticoids administered post-training into either the hippocampus or the basolateral amygdala enhance memory of fear-conditioning tasks, including inhibitory avoidance (Cottrell and Nakajima 1977; Roozendaal and McGaugh 1997a,b). However, recent findings indicate that glucocorticoid infusions into these two brain regions enhance memory consolidation of different aspects of information learned during inhibitory avoidance training. To assess the relative involvement of a brain region in memory consolidation of the contextual information independently from that of the footshock, we have used a modified inhibitory avoidance procedure in which context training alone and footshock training alone occur on two sequential days (Malin and McGaugh 2006). Consistent with extensive evidence that the hippocampus is involved in the learning of contextual information (Maren and Fanselow 1997; Sacchetti et al. 1999), a specific glucocorticoid receptor (GR) agonist administered into the hippocampus after context exposure enhanced the subsequent conditioning whereas infusions administered after the footshock training were ineffective (Roozendaal et al. 2008). In contrast, a GR agonist infused into the basolateral amygdala enhanced retention when administered after either the context or footshock training, consistent with extensive evidence that basolateral amygdala activity modulates memory for many different kinds of experiences (Roozendaal 2000; McGaugh 2004). Similar differential effects have been reported previously with infusions of a muscarinic agonist into these two brain regions (Malin and McGaugh 2006).

The dorsal striatum (i.e., caudate nucleus) is also involved in

consolidation of inhibitory avoidance training. Since the 1960s, it has been recognized that lesions of the dorsal striatum or pharmacological manipulations of striatal function modulate inhibitory avoidance memory (Kirby and Kimble 1968; Haycock et al. 1973; Prado-Alcalá et al. 1975, 1980, 2003; Pérez-Ruiz and Prado-Alcalá 1989; Chavez et al. 1995). Although GRs are known to be moderately expressed in the dorsal striatum (Defiore and Turner 1983; Ahima and Harlan 1990, 1991; Morimoto et al. 1996) and glucocorticoids alter the activity of several neurotransmitter and receptor systems in this brain region (Kaufman et al. 1988; Mailleux and Vanderhaeghen 1993; Ngai and Herbert 2005), studies have not, as yet, investigated whether glucocorticoids administered into the dorsal striatum modulate memory consolidation. To investigate this issue, a first experiment examined whether post-training intra-striatal administration of corticosterone (i.e., the rat's natural glucocorticoid) enhanced memory consolidation of inhibitory avoidance training. A second experiment used the modified, two-phase inhibitory avoidance procedure to examine whether corticosterone administration into the dorsal striatum might specifically strengthen memory of either the context or footshock experience. All experimental procedures were approved by the Animal Ethics Committee of Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, and were in compliance with the NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals.

Adult male Wistar rats (250–350 g at the time of surgery), obtained from the breeding colony at the Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, were kept individually in a temperature-controlled (24°C) colony room and maintained on a standard 12-h light/12-h dark cycle (07:00–19:00 h lights on) with ad libitum access to food and water. They were implanted under sodium pentobarbital anesthesia (50 mg/kg, i.p.) with bilateral guide cannulae (11 mm long; 23 gauge) aimed at the anterior division of the dorsal striatum [coordinates: anteroposterior, 0.0 mm from bregma; mediolateral, ± 3.2 mm from midline; dorsoventral, -4.3 mm from skull surface] according to the atlas of Paxinos and Watson (1998). To control for

³Corresponding author.
E-mail ginaqui@servidor.unam.mx; fax 52-442-238-4047
Article is online at <http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.654407>.

site-specificity, other rats received bilateral cannulae aimed at the parietal cortex, using identical coordinates as those for the dorsal striatum, except that the cannulae were lowered only 0.5 mm below skull surface. The rats were allowed to recover 7 d before initiation of training and were accustomed to the handling procedure on each of 3 d before the training session.

For all experiments, the rats were trained in an inhibitory avoidance apparatus, consisting of a trough-shaped alley (60 cm long, 25 cm deep, 20 cm wide at the top, 8 cm wide at the floor) divided into two compartments, separated by a guillotine door. The starting compartment (30 cm long) had walls and lid made of red-colored acrylic with a floor of stainless steel bars (diameter 6 mm; spaced 9 mm apart) and was well lit. The shock compartment (30 cm long) was made of two electrifiable stainless steel plates and was not illuminated. For one-trial inhibitory avoidance training, the rat was placed into the lighted compartment; 10 sec later the sliding door was opened, and the latency to enter the dark compartment was recorded. After the animal stepped into the shock compartment with all four paws, the door was closed and a single, inescapable footshock (0.45 mA) was delivered for 1 sec using a precision-regulated shock generator (Coulbourn Instruments). For the modified, two-phase inhibitory avoidance procedure, on the first day (context training), the rat was placed into the starting compartment and allowed to freely explore the inhibitory avoidance apparatus for 3 min. On day 2 (shock training), each rat was placed into the dark compartment, facing away from the starting compartment, with the retractable door closed. The rat then received an inescapable footshock (1.3 mA for 1 sec) and immediately afterward was removed from the training apparatus. Prior findings indicated that this footshock training alone does not induce significant cross-over latencies on a retention test (Roozendaal et al. 2008). Retention was always tested 48 h after training by placing the rat into the starting compartment of the inhibitory avoidance apparatus and measuring the latency to enter the former shock compartment. Longer latencies were indicative of better retention. If an animal did not cross into the shock compartment within 600 sec, the session was ended and a retention score of 600 was assigned.

For the first experiment, corticosterone (5, 10, 20, 30, or 60 ng; Sigma) was administered into the dorsal striatum immediately or 30 or 60 min after training. Other animals received immediate post-training infusions of the GR antagonist RU 38486 (mifepristone, 1.0 ng; Sigma) into the dorsal striatum followed by an administration of either vehicle or corticosterone (10 ng). Rats trained on the modified inhibitory avoidance task received intrastriatal infusions of corticosterone (10 or 20 ng) immediately after either the context or shock training. Corticosterone and RU 38486 were first dissolved in 100% ethanol and subsequently diluted in saline to reach the appropriate concentration. The final concentration of ethanol was 2%. Bilateral infusions of drug or an equivalent volume of vehicle (2% ethanol in saline) into the dorsal striatum were made by using 30-gauge injection needles connected to 10- μ l Hamilton microsyringes with polyethylene tubing. The injection needle protruded 1.0 mm beyond the tip of the cannula and a 1.0- μ l injection volume per hemisphere was infused over a period of 60 sec by an automated syringe pump (WPI, model 220i). The injection needles were retained within the guide cannulae for an additional 60 sec to maximize diffusion away from the injector tip.

Upon completion of behavioral testing, the rats were anesthetized with an overdose of sodium pentobarbital and perfused intracardially with isotonic saline followed by 4% formaldehyde. After decapitation, the brains were removed and immersed in a 4% formaldehyde solution. Coronal sections of 50 μ m were cut on a cryostat, stained with cresyl violet, and examined under a light microscope by an observer blind to drug-treatment condition. Figure 1 shows the location of injection needle tips in the dorsal striatum of rats trained on the one-trial inhibitory avoidance task. Histological examination of the second experiment revealed similar results (data not shown). Sixteen rats with improper injection needle placements were excluded from statistical analysis.

Figure 2A shows the findings of the first experiment investigating whether immediate post-training infusions of corticosterone into the dorsal striatum enhance memory of one-trial inhibitory avoidance training. Kruskal–Wallis nonparametric tests for step-through latencies during training, i.e., before footshock or drug treatment, revealed no significant differences between groups ($H(6) = 3.39, P = 0.76$; data not shown). Forty-eight-hour retention latencies of rats infused with vehicle were significantly longer than their latencies during the training trial (Wilcoxon: $U = 0, P < 0.005$), indicating that the rats retained memory of the shock experience. Post-training infusions of corticosterone induced dose-dependent retention enhancement (Kruskal–Wallis: $H(6) = 14.59, P = 0.02$). Rats infused with the 10-ng dose of corticosterone showed significantly longer retention latencies compared to those treated with vehicle (Mann–Whitney U test: $U = 27, P < 0.05$). Lower (5 ng) or higher (20 and 30 ng) doses did not induce retention enhancement, whereas the highest dose (60 ng) of corticosterone produced a significant retention impairment ($U = 22, P < 0.05$). Infusion of the 10-ng dose of corticosterone into the parietal cortex, located immediately dorsal to the dorsal striatum, did not enhance retention, indicating that the memory enhancement produced by the dorsal striatum infusions was not caused by any upward diffusion of the drug along the cannula track.

As corticosterone was administered after the training trial, the retention performance effects cannot be attributed to non-specific influences of the drug on acquisition such as changes in gross movement, a behavior controlled by the dorsal striatum (Hauber 1998). To examine further whether corticosterone administration into the dorsal striatum enhances inhibitory avoidance retention by strengthening the consolidation phase of memory processing, other groups of rats received corticosterone (10 ng) administered into the dorsal striatum immediately or 30 or 60 min after training. As shown in Figure 2B, rats microinjected with corticosterone immediately or 30 min after training

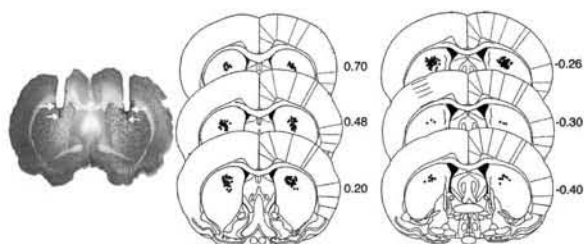


Figure 1. Photomicrograph and diagrams illustrating placement of the injection needle tips within the dorsal striatum of rats trained on the inhibitory avoidance task. Large arrows point to the cannula tips, and small arrows point to the injection needle tips. Coordinates are shown in mm from Bregma. Diagrams are redrawn from Paxinos and Watson (1998).

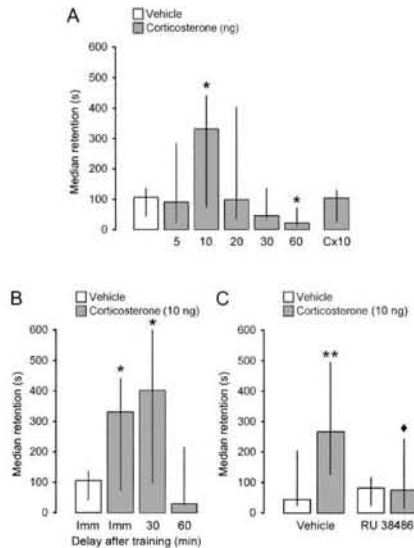


Figure 2. Effect of post-training infusions of corticosterone into the dorsal striatum on memory consolidation of one-trial inhibitory avoidance training. Data represent 48-h retention latencies in seconds as median and interquartile ranges. (A) Rats received immediate post-training infusions of either vehicle or corticosterone into the dorsal striatum (5, 10, 20, 30, or 60 ng in 1.0 μ l) or parietal cortex (Cx, 10 ng). * $P < 0.05$ as compared to vehicle. (B) Rats received corticosterone (10 ng) immediately (Imm), 30 min, or 60 min after training. * $P < 0.05$ as compared to vehicle. (C) Rats received corticosterone (10 ng) alone or together with the GR antagonist RU 38486 (1 ng). ** $P < 0.01$ as compared to vehicle; \blacklozenge , $P < 0.05$ as compared to the vehicle-corticosterone group. $N = 7$ –11 rats/group.

had significantly longer retention scores than those given vehicle immediately after training (Mann-Whitney U tests: immediate, $U = 27$, $P < 0.05$; 30 min, $U = 19$, $P < 0.05$). However, corticosterone infused 60 min after training did not induce significant retention enhancement. These findings are consistent with those of previous experiments examining the effect of peripherally administered glucocorticoids (Flood et al. 1978; Sandi and Rose 1997) and indicate that the intra-striatal corticosterone administration enhanced retention by affecting time-dependent processes underlying long-term memory consolidation.

Corticosterone can bind to two types of adrenal steroid receptors in the brain: the low-affinity GR and the high-affinity mineralocorticoid receptor (Reul and de Kloet 1985; de Kloet et al. 1993). Glucocorticoid effects on memory consolidation appear to selectively involve an activation of GRs (Oitzl and de Kloet 1992; Roozendaal et al. 1996; Conrad et al. 1999). In situ hybridization and histochemical studies have reported that the dorsal striatum expresses GRs (Ahima and Harlan 1990, 1991; Morimoto et al. 1996) but is devoid of mineralocorticoid receptors (Agarwal et al. 1993). To determine whether the enhancing effect of corticosterone administration into the dorsal striatum on memory consolidation is mediated by GR activation, we examined whether intra-striatal administration of the GR antagonist RU 38486 blocked the facilitating effect of corticosterone on inhibitory avoidance memory. Kruskal-Wallis ANOVA for retention latencies revealed significant differences between groups

($H(3) = 10.80$, $P = 0.01$). As is shown in Figure 2C, rats treated with corticosterone (10 ng) had significantly longer retention latencies than the vehicle group (Mann-Whitney U test: $U = 9$, $P < 0.01$), but coadministration of RU 38486 (1.0 ng) blocked this retention enhancement ($U = 22$, $P < 0.05$). These findings indicate that corticosterone administration into the dorsal striatum enhances memory consolidation via an activation of GRs.

The last experiment used the modified inhibitory avoidance procedure that took place on two sequential days to investigate whether corticosterone administration into the dorsal striatum may enhance the consolidation of memory of either the context or footshock components of inhibitory avoidance training. Kruskal-Wallis ANOVAs for retention latencies did not reveal significant differences between groups administered corticosterone after either context ($H(2) = 2.68$, $P = 0.3$) or footshock ($H(2) = 3.69$, $P = 0.2$). As is shown in Figure 3, retention latencies of rats given intra-striatal infusions of corticosterone (10 or 20 ng) immediately after context or footshock training did not differ from those of their corresponding vehicle groups. These findings indicate that corticosterone administered into the dorsal striatum does not enhance the consolidation of memory of inhibitory avoidance training by strengthening the memory of either the context or footshock components of the task when they occurred alone.

Thus, the present findings indicating that corticosterone administered into the dorsal striatum induced dose- and time-dependent enhancement of inhibitory avoidance memory via an activation of GRs are consistent with extensive evidence indicating that post-training administration of corticosterone or specific GR agonists infused into the hippocampus or basolateral amygdala induces comparable enhancement of consolidation of inhibitory avoidance memory (Roozendaal 2000). However, prior research using the modified inhibitory avoidance procedure revealed that these brain regions are involved in mediating glucocorticoid effects on memory of specific aspects of information acquired during the training (Roozendaal et al. 2008). As indicated, we previously found that the hippocampus is selectively involved in mediating glucocorticoid effects on memory of the contextual component of inhibitory avoidance training whereas the basolateral amygdala, via its widespread projections to other brain regions, including the hippocampus and dorsal striatum (Packard et al. 1994), is more liberally involved in modulating the consolidation of memory for different kinds of experiences. An important finding of the present study is that striatal GR activation does not appear to be involved in processing memory of either context or footshock when presented separately.

Why do intra-striatal infusions of glucocorticoids enhance

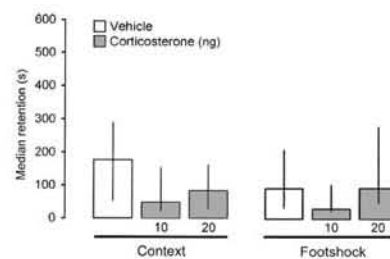


Figure 3. No effect of corticosterone (10 or 20 ng in 1.0 μ l) administered into the dorsal striatum immediately after training on the modified inhibitory avoidance task on memory for either context or footshock. Data represent 48-h retention latencies in seconds as median and interquartile ranges. $N = 8$ –13 rats/group.

memory of one-trial inhibitory avoidance training but not of either the contextual or shock component of the task when they are not presented together? As corticosterone infused into the dorsal striatum does not enhance memory of the contextual components of training, in contrast with the effects of hippocampus infusions, it seems unlikely that the effects are mediated by GR activation in the dorsomedial part of the dorsal striatum, a brain region reported to support hippocampus-based memories (Devan et al. 1999; Featherstone and McDonald 2004). Extensive evidence indicates that the dorsolateral division of the dorsal striatum is involved in nondeclarative/implicit (i.e., stimulus-response) forms of learning (Packard and White 1991; Packard et al. 1994; Packard and Knowlton 2002), but such a strengthening of stimulus-response associations also does not provide a satisfactory explanation of the present findings. Although the inhibitory avoidance task is often considered to be a spatial/contextual task in which animals learn to associate a place in the apparatus with footshock, rats may also learn that their behavioral response of stepping into the shock compartment is followed by punishment. In contrast, in the modified inhibitory avoidance task no movement is required, as the rats are placed directly into the shock compartment. As the dorsal striatum plays a dominant role in controlling movement (Hauber 1998), the post-training administration of corticosterone into the dorsal striatum may have enhanced inhibitory avoidance memory by specifically strengthening the memory of movement or its consequences. Accordingly, early findings indicated that lesions of the dorsal striatum impair memory of step-through inhibitory avoidance (Prado-Alcalá et al. 1975) but not of Pavlovian fear conditioning, a task that differs from inhibitory avoidance in that the rats, as with the modified inhibitory avoidance procedure, are placed directly into the training context prior to shock administration (Reyes-Vazquez et al. 1979). Thus, the present findings suggest that glucocorticoids may strengthen not only the consolidation of memory of hippocampus-dependent declarative/explicit information, but also act in the dorsal striatum to enhance nondeclarative/implicit forms of memory. Preliminary findings investigating corticosterone effects in the dorsal striatum on memory consolidation of water-maze training are consistent with this view, as such infusions selectively enhanced memory of training on a cued, and not spatial, version of the task (G.L. Quirarte, unpubl.).

Acknowledgments

We thank Norma Serafín, Angel Méndez, Ma. del Pilar Galarza, Leopoldo Sánchez, Nidia E. Hernández, and Martín García for their excellent technical assistance. Supported by grants UC-MEXUS CN-06-77 (G.L.Q. and B.R.), DGAPA-PAPIIT-UNAM (IX22704 and IN208803), CONACYT U46754-Q (G.L.Q. and R.P.A.), National Science Foundation IOB-0618211 (B.R.), Graduate Fellowships (A.C.M. and O.S.R.) from CONACYT and DGEP, and Minority Health and Health Disparities International Research Training (J.R.C.), NIH MD-01485.

References

- Agarwal, M.K., Mirshahi, F., Mirshahi, M., and Rostene, W. 1993. Immunohistochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology* **58**: 575–580.
- Ahima, R.S., and Harlan, R.E. 1990. Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* **39**: 579–604.
- Ahima, R.S., and Harlan, R.E. 1991. Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: Topography and implications. *Endocrinology* **129**: 226–236.
- Chavez, M.E., Salado-Castillo, R., Sanchez-Alavez, M., Quirarte, G.L., and Prado-Alcalá, R.A. 1995. Post-training injection of GABAergic antagonists into the striatum produces retrograde amnesia. *Neurobiol. Learn. Mem.* **63**: 296–300.
- Conrad, C.D., Lupien, S.J., and McEwen, B.S. 1999. Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **72**: 39–46.
- Cottrell, G.A. and Nakajima, S. 1977. Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **7**: 277–280.
- DeFiore, C.H. and Turner, B.B. 1983. [³H]Corticosterone binding in the caudate-putamen. *Brain Res.* **278**: 93–101.
- de Kloet, E.R., Oitzl, M.S., and Joëls, M. 1993. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell. Mol. Neurobiol.* **13**: 433–455.
- de Kloet, E.R., Oitzl, M.S., and Joëls, M. 1999. Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* **22**: 422–426.
- Devan, B.D., McDonald, R.J., and White, N.M. 1999. Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: Relation to thigmotaxis. *Behav. Brain Res.* **100**: 5–14.
- Featherstone, R.E. and McDonald, R.J. 2004. Dorsal striatum and stimulus-response learning: Lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a stimulus-response-based instrumental discrimination task, while sparing conditioned place preference learning. *Neuroscience* **124**: 23–31.
- Flood, J.F., Vidal, D., Bennett, E.L., Orme, A.E., Vasquez, S., and Jarvik, M.E. 1978. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **8**: 81–87.
- Hauber, W. 1998. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog. Neurobiol.* **56**: 507–540.
- Haycock, J.W., Deadwyler, S.A., Sideroff, S.I., and McGaugh, J.L. 1973. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Exp. Neurol.* **41**: 201–213.
- Kaufman, H., Vadasz, C., and Lajtha, A. 1988. Effects of estradiol and dexamethasone on choline acetyltransferase activity in various rat brain regions. *Brain Res.* **453**: 389–392.
- Kirby, R.J. and Kimble, D.P. 1968. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.* **20**: 215–227.
- Mailleux, P. and Vanderhaeghen, J.J. 1993. Glucocorticoid regulation of cannabinoid receptor messenger RNA levels in the rat caudate-putamen. An in situ hybridization study. *Neurosci. Lett.* **156**: 51–53.
- Malin, E.L. and McGaugh, J.L. 2006. Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**: 1959–1963.
- Maren, S. and Fanselow, M.S. 1997. Electrolytic lesions of the fimbria/fornix, dorsal hippocampus, or entorhinal cortex produce anterograde deficits in contextual fear conditioning in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* **67**: 142–149.
- McGaugh, J.L. 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* **27**: 1–28.
- McGaugh, J.L. and Roozendaal, B. 2002. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**: 205–210.
- Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., and Kawata, M. 1996. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci. Res.* **26**: 235–269.
- Ngai, L.Y. and Herbert, J. 2005. Glucocorticoid enhances the neurotoxic actions of quinolinic acid in the striatum in a cell-specific manner. *J. Neuroendocrinol.* **17**: 424–434.
- Oitzl, M.S. and de Kloet, E.R. 1992. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* **106**: 62–71.
- Packard, M.G. and Knowlton, B.J. 2002. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* **25**: 563–593.
- Packard, M.G. and White, N.M. 1991. Dissociation of hippocampal and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav. Neurosci.* **105**: 295–306.
- Packard, M.G., Cahill, L., and McGaugh, J.L. 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **91**: 8477–8481.
- Paxinos, G. and Watson, C. 1998. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, San Diego.
- Pérez-Ruiz, C. and Prado-Alcalá, R.A. 1989. Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer. *Brain Res. Bull.* **22**: 599–603.
- Prado-Alcalá, R.A., Grinberg, Z.J., Arditti, Z.L., García, M.M., Prieto, H.G., and Brust-Carmona, H. 1975. Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiol.*

- Behav.* **15**: 283–287.
- Prado-Alcalá, R.A., Cruz-Morales, S.E., and Lopez-Miro, F.A. 1980. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neurosci. Lett.* **18**: 339–345.
- Prado-Alcalá, R.A., Ruiloba, M.I., Rubio, L., Solana-Figueroa, R., Medina, C., Salado-Castillo, R., and Quirarte, G.L. 2003. Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation. *Synapse* **47**: 169–175.
- Reul, J.M. and de Kloet, E.R. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* **117**: 2505–2511.
- Reyes-Vazquez, C., Ibarra, T., and Brust-Carmona, H. 1979. Persistence of classical conditioned heart rate after extensive lesions of the striatum in rats. *Physiol. Behav.* **22**: 1101–1105.
- Roozendaal, B. 2000. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* **25**: 213–238.
- Roozendaal, B. and McGaugh, J.L. 1997a. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem.* **67**: 176–179.
- Roozendaal, B. and McGaugh, J.L. 1997b. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* **9**: 76–83.
- Roozendaal, B., Portillo-Marquez, G., and McGaugh, J.L. 1996. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav. Neurosci.* **110**: 1074–1083.
- Roozendaal, B., Barsegyan, A., and Lee, S.K. 2008. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. In *Progress in brain research* (eds. E.R. de Kloet et al.), Vol. 16, pp. 71–89. Elsevier, Amsterdam.
- Sacchetti, B., Lorenzini, C.A., Baldi, E., Tassoni, G., and Bucherelli, C. 1999. Auditory thalamus, dorsal hippocampus, basolateral amygdala, and perirhinal cortex role in the consolidation of conditioned freezing to context and to acoustic conditioned stimulus in the rat. *J. Neurosci.* **19**: 9570–9578.
- Sandi, C. 1998. The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plast.* **6**: 41–52.
- Sandi, C. and Rose, S.P. 1997. Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology* **133**: 152–160.

Received May 30, 2007; accepted in revised form August 10, 2007.