

701  
1824

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

SISTEMA PITUITARIO-ADRENAL: POSIBLES EFECTOS INESPECIFICOS  
DE LOS PEPTIDOS PITUITARIOS EN PROCESOS DE  
APRENDIZAJE Y MEMORIA.

MARCO ANTONIO SANCHEZ RAMOS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# I N D I C E

## I INTRODUCCION

|  |    |
|--|----|
| 1.1 RELACION ORGANISMO-MEDIO AMBIENTE.....   | 1  |
| 1.2 MODELOS CONDUCTUALES.....  | 4  |
| 1.3 EL SISTEMA PITUITARIO-ADRENAL.....   | 7  |
| 1.4 BASES ENDOCRINAS DE LOS PROCESOS COGNOSCITIVOS.....  | 11 |
| 1.5 POSIBLES SITIOS DE ACCION DE LA ACTH Y LOS<br>CORTICOSTEROIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL..... | 17 |
| 1.6 EFECTOS INESPECIFICOS DE LA ACTH.....  | 22 |

## II OBJETIVO DE LOS EXPERIMENTOS.....25

## III SECCION EXPERIMENTAL.....25

|   |    |
|---|----|
| 3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL.....  | 25 |
| 3.2 EXPERIMENTO 1: EFECTO DE LA ADRENALECTOMIA SOBRE UNA<br>TAREA DE PREVENCION PASIVA..... | 26 |
| 3.3 EXPERIMENTO 2: EFECTO DE LA ALFA-MSH SOBRE UNA TAREA<br>DE PREVENCION PASIVA.....       | 30 |
| 3.4 EXPERIMENTO 3: EFECTO DE LA ADRENALECTOMIA SOBRE UNA<br>TAREA DE PREVENCION PASIVA..... | 33 |
| 3.5 EXPERIMENTO 4. ADRENALECTOMIA Y CONDICIONAMIENTO DE<br>AVERSION AL OLOR.....            | 37 |
| 3.6 EXPERIMENTO 5 AUMENTO DE LA ANALGESIA EN RATAS<br>ADRENALECTOMIZADAS.....               | 43 |

## IV DISCUSION GENERAL.....48

## V BIBLIOGRAFIA.....53

## I INTRODUCCION

### 1.1 RELACION ORGANISMO-MEDIO AMBIENTE

" Los mecanismos conductuales fundamentales se han desarrollado en respuesta a condiciones ambientales específicas, tal aproximación es útil para entender la evolución y adaptación de la relación cerebro-conducta".

David Ingle (1985)

En nuestros días resulta casi imposible realizar cualquier estudio biológico sin tomar en cuenta que los factores que constituyen al ecosistema se encuentran en constante interacción y que, por ello, no se puede comprender a ninguna de las partes, ni a los miembros de este conjunto, por sí mismos sin concebir al todo como unidad (Hurtubia 1980).

Las condiciones del medio influyen evidentemente en cada organismo. Así, las características de la flora y fauna determinan en cierto grado los hábitos alimenticios; las variaciones de la salinidad y temperatura limitan su establecimiento; las relaciones intra e interespecíficas ponen de manifiesto las conductas de defensa, de ataque y de interacción social de los individuos.

Los organismos no sólo no reciben pasivamente los estímulos del medio ambiente, sino que con sus respuestas transforman y delimitan su hábitat. Esta constante interacción del organismo con su entorno a lo largo de su historia evolutiva ha dado lugar a las variaciones morfológicas, fisiológicas y conductuales, que

son el resultado de un largo proceso de selección natural.

Las bases de la evolución son precisamente estas variaciones seleccionadas, las cuales han originado órganos complejos y especializados, adaptados a una determinada condición ambiental. No obstante, la evolución no se esfuerza hacia la perfección: la evolución es un proceso aleatorio resultado de los eventos de reproducción diferencial debidos a las diferencias entre los organismos (Darwin 1859)

El estudio fisiológico de los organismos debe considerar la plasticidad que tienen éstos para responder a diferentes estímulos. También debe tomar en cuenta que los animales en diferentes habitats están sujetos a distintas presiones medioambientales, y la forma de responder ante éstas puede ser muy diversa. Es claro que los organismos no solamente se adaptan a una determinada situación, sino que lo hacen simultáneamente a numerosos y diferentes aspectos de su entorno, como son la humedad, la temperatura, la competencia, la selección de alimento, el escape de los depredadores, etc. (Pianka 1978)

Los cambios bioquímicos y fisiológicos que se llevan a cabo en el organismo durante los procesos de aclimatación han sido englobados en uno de los conceptos fundamentales de la fisiología: la Homeostasis. Este término fue adoptado inicialmente por Walter Cannon (1925), para referirse al mantenimiento, dentro de ciertos límites, de la estabilidad interna del individuo, la cual le permite tener una adecuación dentro de su ambiente ecológico.

Debido a que estos mecanismos fisiológicos y bioquímicos son el resultado de un largo proceso evolutivo, no es casual que estos sean el reflejo de las condiciones ecológicas a las que ha estado sujeta la especie; de aquí que los estudios ecológicos y fisiológicos deban desarrollarse de modo sinérgico (Pianka 1978).

Aunque el término homeostasis fue referido inicialmente a los ajustes bioquímicos y fisiológicos, hoy se sabe que la constancia interna también se puede conseguir con respuestas conductuales apropiadas (Pianka 1978), por ejemplo la conducta puede estar encaminada a la exploración, a la selección y a la optimización en la explotación del hábitat (Prosser 1970); a la selección del alimento o la defensa contra los depredadores (García y Robertson 1984), etc.

Una de las principales respuestas que tiene el organismo, y generalmente la primera que se presenta ante cambios ambientales, es la conductual (Prosser 1970), incluyendo las conductas instintivas y las aprendidas. Muchas criaturas son capaces de modificar su conducta como resultado de encuentros individuales con diversos estímulos en su medio ambiente, durante el curso normal de su existencia (Martínez 1983), proceso que implica el almacenamiento de la información en el Sistema Nervioso Central (SNC). Esta capacidad de modificación conductual está estrechamente relacionada con la supervivencia de los organismos ya que les permite mantener una interacción apropiada con su medio ambiente, fundamental para su adecuación.

## 1.2 MODELOS CONDUCTUALES

Para aproximarse a los estudios de la conducta a nivel de laboratorio, se han utilizado frecuentemente los paradigmas surgidos de la fisiología y de la psicología, como por ejemplo, el condicionamiento clásico, introducido por Pavlov; o el condicionamiento operante, iniciado por Thorndike. A partir de estos paradigmas los psicólogos han tratado de conocer los mecanismos de la conducta a nivel experimental.

Las teorías de Watson (1925), Spence (1947) y Skinner (1966) constituyeron la escuela conductista. Esta tendencia dentro de la Psicología difirió del sistema de Pavlov y Thorndike no sólo en su método sino en los conceptos teóricos. El conductismo propone un programa de modificación de la conducta animal sin tomar en cuenta las condiciones ecológicas a las que está sujeto el organismo en forma natural. La explicación de los fenómenos sigue un plan mecanicista en donde el sistema estímulo-respuesta constituye el fundamento del estudio de la conducta.

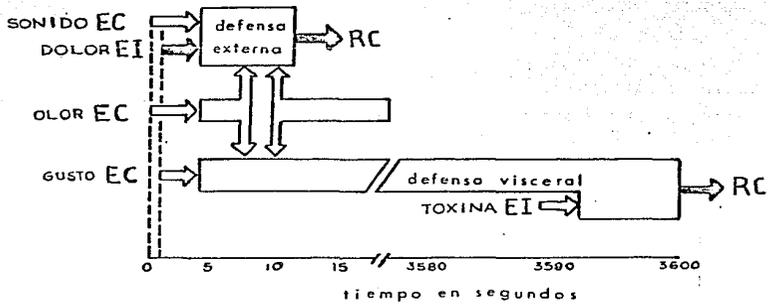
En forma independiente y opuesta a la escuela conductista, se desarrolló la escuela etológica, consolidándose con los trabajos de Karl von Frish, Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen y Hamilton. Los etólogos proponen un punto importante dentro del estudio de la conducta: el aprendizaje tiene un límite, y la capacidad de cada organismo para asociar los estímulos depende de su desarrollo filogenético y de las condiciones ambientales a las que ha estado sujeto. La etología, en este sentido dejaría

de tener el caracter biológico si no tomara en cuenta que la adaptación existe y que necesita explicación (Lorenz 1984).

La doctrina etológica se basa en las cuatro preguntas biológicas básicas para entender la conducta propuestas por Tinbergen (1951): Causa - Cómo es el mecanismo de la conducta?; Ontogenia - Cómo es el desarrollo de la conducta del individuo en forma particular; Función proximal- Cuál es el beneficio, en términos de supervivencia, de la conducta desarrollada, tanto para el individuo como para su descendencia? y Función última- Cómo es el desarrollo de la conducta en el curso de la filogenia?. Es claro que para cada punto se requiere un tratamiento metodológico distinto, pero siempre complementario.

Las observaciones que hacemos en este trabajo se enfocan en el primer punto de estos postulados. El modelo que hemos utilizado para este fin es el propuesto por Garcia et al. (1985) sobre los mecanismos de defensa externo e interno de los vertebrados (Fig 1).

En este modelo dichos autores proponen dos sistemas de defensa que se han desarrollado en los vertebrados como resultado de la constante interacción dentro de la cadena alimenticia: 1) El Sistema Exteroceptivo, como protección externa por ataque de depredadores, en este sistema los vertebrados asocian ciertos estímulos con consecuencias periféricas, y 2) El Sistema Interoceptivo, desarrollado para la protección interna en contra de posibles sustancias tóxicas en los alimentos, en este sistema



EC-estímulo condicionado  
EI-estímulo incondicionado  
RC-respuesta condicionada

Figura 1.- Modelo propuesto por Garcia et al. (1985), Sobre los Mecanismos de Defensa Externo e Interno de los Vertebrados.

el animal asocia el gusto, u otro estímulo relevante en el reconocimiento del alimento, con consecuencias daninas posteriores.

Los dos sistemas presentan sustratos anatómicos y comunicaciones neurales independientes. Así, en las salamandras la información somatosensorial converge con la vía auditiva en un punto independiente de las vías viscerales y gustativas. La vía olfativa y en algunas aves la visual, no pertenece a ninguno de los sistemas pero tiene acceso tanto a la defensa externa como a la interna.

Los experimentos que se reportan en este trabajo se basan en modelos de la conducta que forman parte del sistema exteroceptivo según el modelo propuesto anteriormente, como son las tareas de prevención pasiva con shock y el condicionamiento aversivo a los olores, que explicaremos posteriormente.

Los reportes de experimentos fisiológicos, bioquímicos y conductuales que se dan como antecedentes a este trabajo, toman como sujeto de experimentación a la rata (*Rattus norvegicus*), excepto los casos en los cuales quede especificado el organismo usado.

### 1.3 EL SISTEMA PITUITARIO ADRENAL

Los cambios conductuales que suceden cuando el individuo está sujeto a los estímulos ambientales no están mediados solamente por el Sistema Nervioso Central (SNC), sino también por el Sistema Nervioso Periférico (SNP) y el Sistema Endócrino; se ha visto que este último tiene una estrecha correlación con el establecimiento de ciertas conductas aversivas (De Wied 1964; 1965).

Entre los mecanismos neurohumorales que están involucrados directamente con la homeostasis durante los momentos de tensión, está el eje pituitario-adrenal que, dentro de los vertebrados, constituye uno de los mecanismos más importantes desarrollados a lo largo de la evolución y que les permite a éstos crear las condiciones adecuadas para responder ante cambios medioambientales.

### 1.3.1 Anatomía y Fisiología del Sistema Pituitario-Adrenal

Ventral al hipotálamo, y comunicado con éste por medio del sistema porta, se localiza la glándula pituitaria o hipófisis. Esta se encuentra en la base del cerebro en una estructura ósea denominada la Silla Turca. La hipófisis se divide en dos porciones: 1) La Neurohipófisis, de origen nervioso; se divide a su vez en lóbulo neural, pedúnculo hipofiseal y eminencia media; y 2) La Adenohipófisis, derivada de la invaginación de la faringe, y que consta de tres áreas: pars distalis, pars tuberalis y pars intermedia (Wilson 1979).

Las hormonas liberadas de la neurohipófisis son dos octapéptidos denominados oxitocina y vasopresina. La adenohipófisis secreta tres glucoproteínas: Hormona Foliculo Estimulante (FSH); Hormona Luteinizante (LH) y la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH). cinco polipéptidos: la Prolactina, Somatotropina, Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH), La Hormona Estimulante de los Melanocitos (MSH) y la hormona beta-Lipolítica.

La hormona Adrenocorticotropica (ACTH) es un péptido de 39 aminoácidos, cuya secuencia 1-20 probablemente sea la parte más activa de la molécula. Su estructura esencial es la secuencia 4-7 en donde la fenilalanina en posición 7 desempeña un papel muy importante en los efectos de la hormona (Witter et al. 1981). La ACTH es sintetizada principalmente en la pars distalis de la glándula pituitaria; tiene como precursor a la pro-opiomelanocortina, proteína de alto peso molecular que da origen, además de la ACTH a algunos opioides como la metionina encefalina y la alfa y beta endorfinas y, por otra parte a la hormona Melanotrópica (MSH).

Durante las situaciones de tensión se elevan los niveles plasmáticos de la ACTH, ya sea por cambios en el medio externo o el interno. La liberación de endorfinas es concomitante con la de ACTH (Guillemin et al. 1977) en tanto que los niveles plasmáticos de la MSH no se elevan significativamente con respecto a la concentración basal en los animales que son sometidos a tensión (Wimersma Greidanus 1979).

Los estímulos externos como el dolor o los sonidos llegan al hipotálamo via tallo cerebral, mientras que los estímulos internos, como la variación de la presión o volumen del plasma, llegan directamente al hipotálamo por via sanguínea. De ambas formas se estimula la secreción del Factor Liberador de la Corticotropina de la eminencia media. Este factor baja por el Sistema Porta hasta la adenohipófisis donde se libera la ACTH. El

sistema de neurotransmisores también puede regular éste proceso. Se sabe que la secreción de ACTH puede ser estimulada por la 5-Hidroxitriptamina e inhibida por la norepinefrina (Squire y Hasker 1981).

Por los estudios clásicos de bioquímica y fisiología se sabe que la ACTH actúa en la zona cortical de la glándula suprarrenal, y promueve la síntesis y liberación de los esteroides corticales. La glándula suprarrenal está constituida por dos órganos endócrinos: La Médula Suprarrenal y la Corteza Suprarrenal. La Médula es un ganglio simpático cuyas neuronas postganglionares se han convertido en células secretoras al perder sus axones, de esta glándula se secreta la epinefrina y la norepinefrina, las cuales intervienen en la fisiología y metabolismo del hígado, del músculo esquelético y cardíaco; así mismo tienen efectos vasoconstrictores y aumentan la actividad de movilización de los ácidos grasos libres, entre otros efectos (Wilson 1979).

La corteza suprarrenal secreta los glucocorticoides, los mineralocorticoides y una pequeña cantidad de hormonas sexuales. Los primeros como el cortisol y la corticosterona, regulan los niveles en la glucosa en la sangre, además de influir en el metabolismo de lípidos y proteínas. Mientras que los segundos como la aldosterona y la dexametasona, intervienen en la regulación de los electrolitos en la sangre mediante el cambio de permeabilidad para algunos iones como el  $\text{Na}^+$ , en los túbulos distales del riñón en donde se encuentran los receptores para esta hormona. Los

efectos de la ACTH y de los corticosteroides son complejos y principalmente están asociados con los procesos que capacitan al organismo para reaccionar y responder ante los estímulos ambientales (Bohus 1975) (ver Tabla 1).

#### 1.4 BASES ENDOCRINAS DE LOS PROCESOS COGNOSCITIVOS

La relación entre los mecanismos endócrinos y los procesos de aprendizaje y memoria fué reconocida desde hace tres décadas aproximadamente. Es probable que antes de estos trabajos el esquema de la figura 2 habría suscitado algunas controversias por el hecho de que tanto las hormonas pituitarias como adrenales pudieran tener un efecto en estructuras cerebrales como el Sistema Límbico. La dificultad en aceptar que las hormonas que actúan tradicionalmente en la corteza adrenal, en túbulos renales, etc., estén involucradas en procesos cognoscitivos evidentemente se debe a problemas de clasificación.

Desde el inicio de la endocrinología, principalmente los fisiólogos etiquetaron a las hormonas y péptidos de acuerdo a la función que primeramente encontraban, de aquí el nombre de ACTH, MSH, Vasopresina, etc. Esta clasificación, aunque en un principio impulsó las investigaciones de la endocrinología, desalentó la exploración de otras funciones y localizaciones para algunas hormonas y péptidos (Valverde y Bayón 1983). Sin embargo, es necesario entender que estas sustancias no llevan en sí la información, sino que sus efectos dependen del sistema en donde actúan.

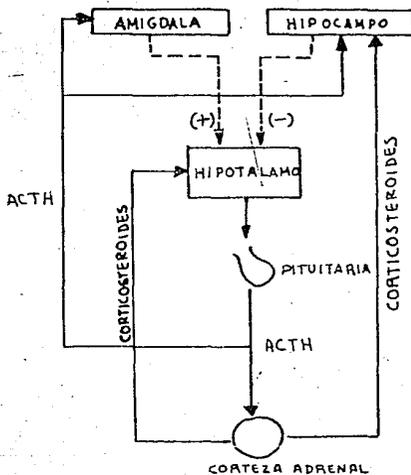


Figura 2.- El Eje Pituitario-Adrenal y su Relación con Estructuras del Sistema Límbico.

Dentro de este marco, la neuroendocrinología empieza a desarrollarse en la década de 1950 con trabajos que involucran a los péptidos pituitarios y a los corticoesteroides con efectos sobre la conducta. A partir de esta época muchos estudios han examinado la relación entre el sistema pituitario-adrenal y varios aspectos de la conducta, particularmente con respecto a los estados afectivos, reacciones emotivas, experiencias previas y condicionamientos aversivos (Ader 1976). En las siguientes tablas se resumen las principales investigaciones que se han realizado en este campo.

TABLA 1: Acción de los péptidos pituitarios y los corticoesteroides sobre los procesos de Aprendizaje y Memoria. P Prevención Pasiva; A Prevención Activa; S Salto al Poste. CAS Condicionamiento aversivo a los sabores. ADX Adrenalectomía.

| AUTOR            | AÑO  | TRATAMIENTO                            | RESULTADOS  |
|------------------|------|--|---|
| Murphy y Miller  | 1955 | ACTH                                   | Retrasa el periodo de extinción. P  |
| Miller y Obawa   | 1962 | ACTH                                   | Su efecto conductual no depende de la integridad de la corteza suprarrenal. |
| Bohus y Endroczi | 1965 | ACTH                                   | Facilita la adquisición. P  |
| Bohus y de Wied  | 1966 | ACTH 4-10<br>alfa MSH y<br>B-endorfina | Mimetizan los efectos de la ACTH sobre el periodo de extinción. P, A y S.   |
| de Wied          | 1967 | Glucocorticoides                       | Facilitan la extinción. P, A  |
| de Wied          | 1967 | Glucocorticoides<br>y ACTH             | Efectos opuestos en el periodo de extinción. A                              |
| Bohus et al.     | 1968 | ACTH                                   | Presenta los mismos efectos conductuales en ratas ADX                       |

|                       |      |                                     |  |
|-----------------------|------|-------------------------------------|--|
|                       |      |                                     | y ratas intactas.  |
| de Wied               | 1969 | ACTH 4-10                           | No actúa en la corteza suprarrenal.                              |
| Ley                   | 1971 | ACTH                                | Facilita la adquisición de pruebas de laberinto en Y.            |
| Greven                | 1973 | ACTH, ACTH4-10<br>ACTH1-20, ACTH4-7 | Incrementan la latencia. P                                       |
| Stratton y<br>Kostin  | 1973 | alfa MSH                            | Facilita la adquisición. P                                       |
| Wimersma y<br>de Wied | 1976 | inyección intracerebral de ACTH     | Retrasa la extinción. S  |
| Flood et al           | 1976 | <D-Phe7>ACTH 4-10                   | Facilita la extinción. A   |
| Smotherman<br>et al.  | 1976 | CAS                                 | Activación del Sistema Pituitario-adrenal.                       |
| Smotherman<br>et al.  | 1976 | Glucocorticoides                    | Facilitan la extinción. CAS                                      |
| Levine                | 1977 | Corticoesteroides                   | Facilitan la adquisición.  |
| de Wied               | 1977 | Vasopresina                         | Influye en procesos de memoria a largo plazo.                    |
| de Wied               | 1977 | met-enkefalina                      | Retarda el periodo de extinción. P, A y S.                       |
| de Wied               | 1977 | alfa-endorfina                      | Retarda el periodo de extinción. P, A y S                        |
| Kovacs et al          | 1978 | Vasopresina                         | Retarda la extinción. P  |
| Kovacs et al          | 1978 | Oxitocina                           | Facilita la extinción. P   |
| de Wied y<br>Bohus    | 1978 | Vasopresina                         | Facilita la consolidación de la memoria. P                       |
| Bailey y<br>Weiss     | 1978 | Vasopresina                         | Posiblemente medie los efectos de la ACTH 4-10 sobre la memoria. |
| Bohus et al           | 1978 | Vasopresina                         | Facilita la memoria a largo plazo.                               |
| Bohus et al           | 1978 | Oxitocina                           | Facilita la extinción. S   |

|                    |      |                                |   |
|--------------------|------|--------------------------------|---|
| Kiraly<br>et al.   | 1979 | gama-endorfina                 | Deficit en el aprendizaje. P  |
| Rigter<br>et al.   | 1980 | Leu-encefalina                 | Facilita la adquisición. P  |
| Bohus y<br>de Wied | 1981 | Progesterona y<br>dexametasona | Bloquean la acción de los<br>corticosteroides sobre el<br>periodo de extinción. A |

---

Con estos resultados se propuso que los péptidos pituitarios derivados de la pro-opiomelanocortina, ACTH, MSH, beta-endorfina, metionina-encefalina y peptidos relacionados, y la Vasopresina, secretada de la neurohipófisis, están involucrados directamente en prolongar el periodo de extinción en algunos condicionamientos; mientras que los glucocorticoides y la Oxitocina, facilitan este proceso. Aunque se han observado cambios en la adquisición por acción de estas hormonas, los efectos de los péptidos pituitarios y los corticoesteroides son más pronunciados en la fase de adquisición.

Las acciones de los péptidos pituitarios se llevan a cabo sin la intervención de la glándula suprarrenal, ya que en animales adrenalectomizados las inyecciones de estos péptidos tienen los mismos efectos que en los controles; además, el fragmento 4-10 de la ACTH reproduce los efectos de la hormona integra, sin actuar sobre la corteza suprarrenal.

De forma similar, se propuso que los efectos de los glucocorticoides no dependen de la integridad de la glándula pituitaria, ya que la acción de estas hormonas se presenta tanto en animales hipofisectomizados como en animales intactos (Bohus 1975).

Se han realizado estudios de ablación tanto de la glándula adrenal como de la pituitaria, encontrándose que la adrenalectomía incrementa el periodo de extinción; en tanto que la hipofisectomía tiene efectos contrarios en ratas probadas en diversos condicionamientos (tabla 2).

**TABLA 2:** Efectos de la Hipofisectomía y adrenalectomía sobre los procesos de aprendizaje y memoria. P Prevención Pasiva; A Prevención Activa; CAS Condicionamiento Aversivo a los Sabores; Hipox Hipofisectomía; ADX Adrenalectomía.

| AUTOR               | AÑO  | TRATAMIENTO                     | RESULTADOS  |
|---------------------|------|---------------------------------|---|
| Applezweig y Baudry | 1955 | Hipox                           | Déficit de la adquisición de conducta. P  |
| de Wied             | 1964 | Adenohipox                      | Déficit de la adquisición de conducta. P  |
| de Wied             | 1964 | Adenohipox + ACTH 4-10          | Restaura la adquisición de conducta. P  |
| de Wied             | 1965 | Neurohipox                      | Facilita la extinción. P  |
| de Wied             | 1967 | ADX                             | No reduce la habilidad para adquirir una respuesta. Retrasa la extinción. P y A |
| de Wied             | 1967 | ADX + corticosteroides          | Normalizan la adquisición y el la extinción. P y A                              |
| de Wied             | 1969 | Hipox + ACTH, MSH o Vasopresina | Restauran la conducta adaptativa en ratas lesionadas.                           |
| de Wied             | 1969 | Vasopresina                     | Restablece el déficit de la conducta inducido por adenohipox.                   |
| Weiss et al         | 1970 | Hipox + ACTH 4-10               | Normaliza el periodo de extinción. P  |
| Bohus et al         | 1973 | Vasopresina                     | Restaura el déficit causado por la Neurohipox sobre el periodo de extinción. P  |

|                  |                            |  |
|------------------|----------------------------|--|
| Bohus et al 1975 | Hipox + ACTH y vasopresina | Recuperan la adquisición de conducta. P                        |
| Ader et al. 1978 | ADX                        | Corticosteroides no son necesarios para la adquisición del CAS |

---

Se ha sugerido que el deterioro de la ejecución de una conducta no es causa de la inadaptación o por desordenes conductuales, sino de la consecuente debilidad física posterior a la Adrenalectomía o la Hipofisectomía; sin embargo, la adquisición de la conducta en prevención pasiva también se atenúa por ambas operaciones, y se sabe que este condicionamiento no esta asociado con la actividad locomotora.

El tratamiento con corticosteroides a las ratas adrenalectomizadas, o la aplicación de peptidos pituitarios a ratas hipofisectomizadas, restauran los deficits conductuales (de Wied y Jolles 1982; Bohus y Kloet 1981). Con estos resultados se sugiere que el sistema pituitario adrenal intacto, no es un requisito esencial para la adquisición de una conducta, pero el mantenimiento fisiológico de dicha conducta requiere de la integridad del sistema (Bohus 1975).

#### 1.5 POSIBLES SITIOS DE ACCION DE LA ACTH Y DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Los sitios de acción de los péptidos pituitarios y de las hormonas de la corteza adrenal en el SNC han sido explorados mediante diversos estudios que involucran: la destrucción de

zonas específicas del cerebro para bloquear los efectos conductuales; la implantación de las hormonas directamente en estructuras cerebrales específicas o en zonas cercanas; así como con estudios de unión específica entre ligandos y receptores.

Bohus y de Wied (1967) sugirieron que la región parafascicular del tálamo es una estructura importante para mediar los efectos conductuales de la ACTH y péptidos relacionados. Tales autores demostraron que la destrucción de esta área no afecta la adquisición de una tarea de prevención activa, pero la lesión da como resultado la facilitación de la extinción. Esta idea fue apoyada por van Wimersma Greidanus y de Wied (1971), quienes demostraron que la inyección intracerebral del fragmento 4-10 de la ACTH prolonga el periodo de extinción de una respuesta aversiva. Por otro lado Cardo (1967) reportó una mejoría en la ejecución de una respuesta aversiva con la estimulación eléctrica del núcleo parafascicular del tálamo.

Aunque Akil y Watson (1980) han sugerido la presencia de sitios de reconocimiento específicos en el cerebro para la ACTH 1-39, los esfuerzos han sido insuficientes para demostrar la presencia de receptores de alta afinidad para el péptido pituitario. Aun así, y de acuerdo con los estudios que se han realizado con respecto a los efectos de la ACTH en el cerebro, se propone que la hormona pueda estar actuando en 3 formas posibles: como neurotransmisor, como neurohormona o como neuromodulador. La tercera posibilidad es la que ha sido más ampliamente aceptada

(Witter et al. 1981).

Por otro lado, el Sistema Límbico se ha propuesto como un sitio mediador de los efectos de las hormonas pituitarias y adrenales. Con respecto a esto, van Wimersma Greidanus y de Wied (1976) reportaron que la ACTH no tiene ningún efecto sobre la extinción de la respuesta aversiva en una tarea de prevención activa en animales que previamente fueron lesionados bilateralmente en el hipocampo dorsal. Se sabe que la estimulación eléctrica de esta estructura, produce inhibición del sistema pituitario-adrenal, al bloquear la liberación de ACTH.

En humanos, Rubin et al. (1966) observaron una influencia inhibitoria del sistema pituitario-adrenal como consecuencia de la estimulación eléctrica de baja frecuencia en las capas CA1 y CA2 del hipocampo; en tanto que Urban y de Wied (1976) demostraron que la ACTH altera la actividad Teta del hipocampo. En este mismo sentido, van Wimersma Greidanus (1979) reportó que las lesiones en el hipocampo dorsal en las ratas, previenen la influencia inhibitoria de la ACTH sobre el período de extinción en una conducta de prevención de salto al poste. Por ello se ha propuesto que el hipocampo es un sitio importante de recepción de la ACTH. Alternativamente, Bohus (1975), sugiere que las estructuras que regulan la actividad del hipocampo sean los sitios principales de acción de la ACTH.

Knizley (1972) demostró con ratas ADX que el complejo septo-hipocámpal es el blanco primario de los corticosteroides en el

cerebro. La (3 H) corticosterona se une con las neuronas piramidales en la zona CA1 y CA2. Los corticosteroides tienen efectos sobre el metabolismo de las células del hipocampo y regulan la actividad de algunas enzimas como la glicerofosfato deshidrogenasa (de Vellis e English 1968); la fenil-etanolamin-N-metiltransferasa (Pohorecky y Wurtman 1971) y la glutamina sintetasa (Moscona y Piddington 1966). Los glucocorticoides incrementan la síntesis de Serotonina, GABA y ácido glutámico (McEwen et al. 1975). La inyección de corticosteroides en el hipocampo ventral y dorsal, provoca el incremento de la secreción de ACTH, tanto basal como la inducida por el stress (Davidson y Feldman 1967).

Debido a que se ha postulado que el hipocampo tiene un efecto inhibitorio sobre el eje pituitario-adrenal, se propone que los corticosteroides inhiben un sistema que forma parte del hipocampo, responsable del bloqueo de la secreción de ACTH activada por el stress (McEwen et al. 1972), mediante la inhibición de su actividad espontánea (Ptaff et al. 1971). Bohus (1971) ha reportado que las estructuras cerebrales que son blanco de los corticosteroides también están involucradas en la facilitación de las respuestas condicionadas en tareas de prevención.

Por otra parte, Bush et al. (1973) reportaron que la administración sistémica de ACTH restaura el déficit de la adquisición en las cajas de prevención, en ratas que previamente habían sido lesionadas en la amígdala. De igual forma, van Wimersma Greidanus

en 1979 demostraron el bloqueo de los efectos de la ACTH sobre conductas aversivas de salto al poste en ratas con lesiones en la amígdala. La administración de ACTH revierte los efectos provocados por las lesiones de la amígdala en tareas de prevención pasiva con shock. Por su parte Bohus demostró en 1973 que se presenta un déficit de corticosteroides en el plasma como consecuencia de la ablación bilateral de la amígdala.

Estos resultados sugieren que la amígdala es un sitio excitatorio importante para la secreción basal de ACTH (Burt y Smotherman 1980), así como de la liberación de la hormona inducida por el stress (Allen y Allen 1975). El déficit de los procesos cognoscitivos que se presentan como consecuencia de estas lesiones son debidas a la incapacidad del organismo de dar una respuesta pituitario-adrenocortical normal frente a los estímulos nocivos del medio ambiente.

En resumen, los datos obtenidos mediante las técnicas de lesión de estructuras cerebrales; de implante de hormonas en sitios específicos; así como las técnicas de unión entre ligando y receptor realizadas principalmente por van Wimersma Greidanus y de Wied (1975); Verhoet et al. (1977), indican que existen múltiples sitios de acción en el SNC para estas hormonas, dentro de las que se encuentran las estructuras talámicas posteriores así como el complejo septo-hipocampal, y los núcleos amigdalinos en el Sistema Límbico.

De las observaciones anteriores se propone que el circuito

Sistema Límbico-Sistema Pituitario-Adrenal constituye uno de los mecanismos de retroalimentación involucrados en los procesos cognoscitivos y cuya integridad es esencial para la evocación de respuestas conductuales (Bohus 1975).

#### 1.6 EFECTOS INESPECIFICOS DE LA ACTH.

Se ha discutido ampliamente la posibilidad de que los efectos de las hormonas del eje pituitario adrenal sean inespecíficos para los procesos de memoria y aprendizaje. Se sugiere que los cambios en la atención, en la excitación o en la motivación pueden ser la causa de las variaciones en la extinción. Además, se ha reconocido siempre que es difícil separar los efectos sobre la memoria de las acciones sobre otros aspectos de las funciones cerebrales, cuando un compuesto es activo durante las pruebas conductuales; por ejemplo, cambios en la sensibilidad al shock o cambios en la actividad locomotora que pueden afectar la ejecución de algunas tareas.

Las experiencias sensoriales determinan la posibilidad que tiene el animal para aprender y seleccionar la respuesta conductual más apropiada para hacer frente a los estímulos. Las características de este estímulo, la motivación en una situación particular, el estado fisiológico del individuo y el aprendizaje previo determinan la ejecución de una conducta.

Las investigaciones encaminadas a integrar esta información con los conocimientos que se tienen acerca de los efectos de la ACTH

sobre los procesos de aprendizaje y memoria fueron desarrollados a principios de la década de 1970 (Tabla 3).

TABLA 3: Posibles efectos inespecíficos de la ACTH en procesos de aprendizaje y memoria: P Prevención Pasiva.

| AUTOR          | AÑO   | TRATAMIENTO                | RESULTADOS   |
|----------------|-------|----------------------------|--|
| Nockton et al. | 1972  | MSH                        | Bajas dosis incrementan la retención. Altas dosis producen amnesia retrógrada. P |
| Gold y Buskirk | 1976b | Dosis bajas de ACTH        | Retrasa la extinción. P  |
| Gold y Buskirk | 1976b | Dosis altas de ACTH        | Facilita la extinción. P   |
| Flood et al.   | 1976  | Incremento de la ACTH 4-10 | Déficit de la adquisición. P   |
| Gold y Buskirk | 1976  | ACTH                       | Dosis altas producen amnesia retrógrada. P                                       |

De lo anterior se propone que la ACTH y los péptidos relacionados funcionan como neuromoduladores en los procesos de almacenamiento de memoria y cuyos efectos dependen de sus concentraciones en las estructuras cerebrales involucradas en los procesos cognoscitivos, del sexo y del estado fisiológico del organismo, de las características del estímulo que recibe el animal, así como de la historia evolutiva de la especie.

Sin embargo, es posible que los efectos de los péptidos pituitarios, y en especial la ACTH, no dependan de las condiciones de experimentación durante las pruebas conductuales, sino que su acción esté modulada por sistemas de neurotransmisores o de

neuromoduladores. En este sentido se tienen algunas evidencias que relacionan al sistema adrenérgico y endorfinérgico con los efectos de la ACTH en algunas paradigmas conductuales.

**TABLA 4:** Relación de los efectos conductuales de la ACTH con el sistema adrenérgico y endorfinérgico. P Prevención Pasiva. A Prevención activa. Hipox Hipofisectomía.

| AUTOR            | AÑO            | TRATAMIENTO                   | RESULTADOS   |
|------------------|----------------|-------------------------------|--|
| Fluxe et al.     | 1973           | Hipox                         | Causa un decremento de Norepinefrina cerebral.   |
| Guillemin et al. | 1977           | B-endorfina y ACTH            | Se secretan simultáneamente de la glándula pituitaria durante las situaciones de tensión.                  |
| Gold y Buskirk   | 1976a<br>1978b | Epinefrina                    | Bajas dosis incrementan la retención. Altas dosis producen amnesia retrógrada. P                           |
| Gold y Buskirk   | 1978a          | ACTH                          | Descenso del 20 al 40% de Norepinefrina cerebral después de una prueba de Prevención Pasiva.               |
| Bohus y Gispen   | 1978           | Pequeñas dosis de B-endorfina | Prolonga el periodo de extinción. A  |
| Gold y Buskirk   | 1978b          | Antagonistas adrenérgicos     | Atenuan la amnesia por Epinefrina.   |
| Izquierdo et al. | 1980           | Dosis altas de B-endorfina    | Produce amnesia retrógrada.  |
| Sternberg et al. | 1980           | Antagonistas adrenérgicos     | Bloquean el incremento en la retención y la amnesia retrógrada causados por la estimulación de la amígdala |
| Gold y Delaney   | 1981           | ACTH                          | Posible efecto sobre la liberación de Norepinefrina Central.   |

Estos resultados sugieren que la ACTH tiene efectos inespecíficos

sobre los procesos de aprendizaje y memoria, cuando su concentración aumenta en las estructuras cerebrales, y su acción en estas condiciones depende en gran medida de la actividad de los sistemas adrenérgico y endorfinérgico durante las pruebas conductuales

## II OBJETIVOS DE LOS EXPERIMENTOS

Los experimentos que se reportan en este trabajo se sitúan sobre la base de la hipótesis anterior. Los resultados que se discuten son el inicio de una investigación dirigida a esclarecer la participación de los péptidos pituitarios; en especial de la ACTH y la MSH, en procesos de aprendizaje y memoria, en ratas adrenalectomizadas; y la posible acción conjunta de estos péptidos con otros sistemas de moduladores cerebrales.

Con este fin se utilizaron dos paradigmas conductuales que forman parte del sistema exteroceptivo según el modelo de García et al. (1985). La Prevención Pasiva y el Condicionamiento Aversivo al Olor.

## III SECCION EXPERIMENTAL

### 3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL

Se utilizaron ratas macho (*Rattus norvegicus*) variedad Wistar de 270 a 300 g de peso. Fueron alojadas en cajas de acrílico de 20 X 15 X 30 cm dentro de un cuarto con periodos de luz-obscuridad de 12 hrs.

3.1.1. CIRUGIA: Los animales sometidos a la adrenalectomía se

anestesian con éter. Se efectuaron dos insiciones en la parte dorsal del animal en la región paralumbar paralela a la columna vertebral. Se descubrió la parte dorsal del riñon y se extrajeron las glándulas suprarrenales. Con los animales control se siguió el mismo procedimiento pero sin extraer las glándulas.

A los animales operados se les mantuvo con solución salina al 0.9% para prevenir el desequilibrio electrolítico.

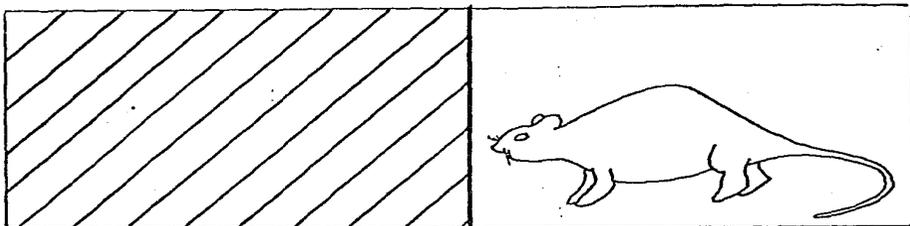
### 3.2 EXPERIMENTO 1

#### EFEECTO DE LA ADRENALECTOMIA SOBRE UNA TAREA DE PREVENCIÓN PASIVA

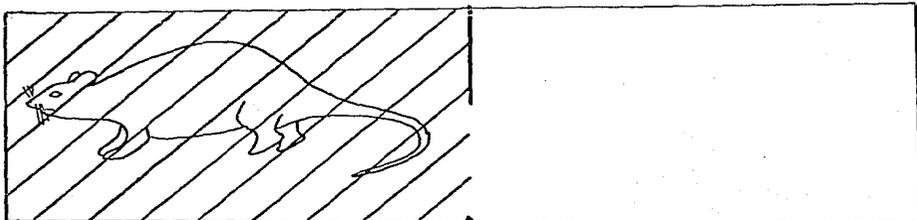
Con el fin de duplicar los resultados de otros autores sobre el efecto de la adrenalectomia en el periodo de extinción, se sometieron 8 animales a una tarea de prevención pasiva con shock

**MATERIALES Y METODOS:** Para este paradigma se utilizó una caja de acrílico de 17 x 15 x 40 cm con dos compartimentos, uno iluminado y el otro oscuro separados por una compuerta móvil. En el lado oscuro se encuentran dos placas metálicas separadas por 0.5 cm de distancia conectadas a un estimulador Grass. Durante la sesión de adquisición, en la cual se asocian los estímulos, se coloca a la rata en el compartimento iluminado durante 45 segundos.

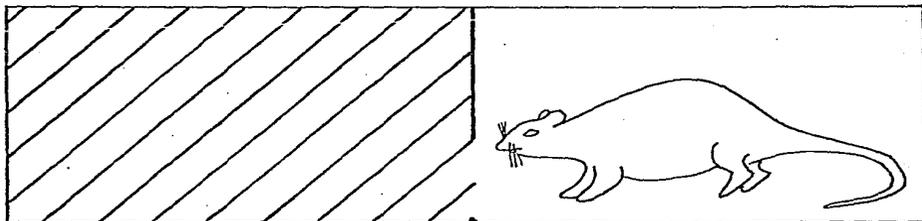
Transcurrido este tiempo se abre la compuerta y se permite al animal el libre acceso al lado oscuro, se mide el tiempo que ocupa para este evento (latencia). Una vez adentro se cierra la compuerta y se le aplica inmediatamente un shock eléctrico de 1



Paso 1.- Se coloca a la Rata en la Zona Iluminada durante 45 seg.



Paso 2.- Se le permite a la rata el paso a la zona oscura y se le aplica un shock eléctrico de 1 mA durante 2 seg



Paso 3.- En la sesión de prueba se repite el paso 1 y 2, sin aplicarle el shock. Se mide el tiempo que tarda en entrar a la zona oscura.

Figura 3.- Prevención Pasiva.

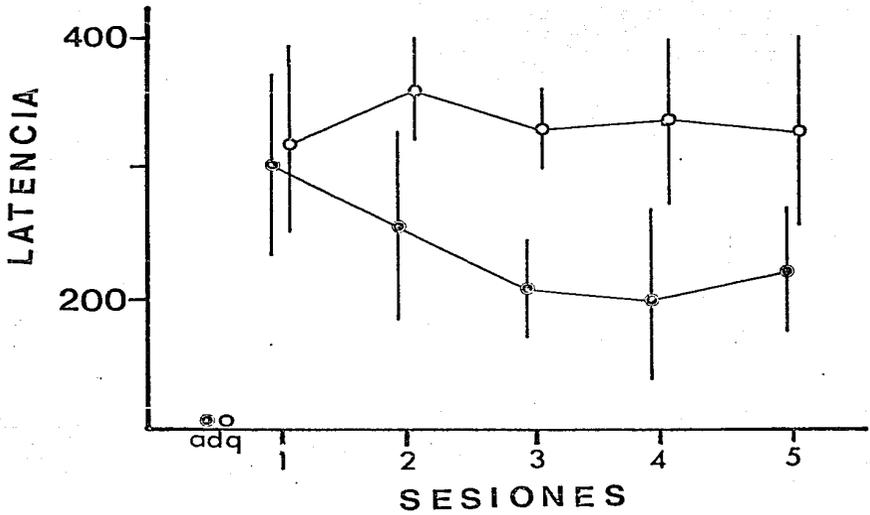


Figura 4.- Promedio de las latencias registradas a lo largo de las pruebas en ratas adrenalectomizadas O-O y ratas controlas ●-● en el condicionamiento de Prevención Pasiva.

mA durante 2 segundos. En seguida se retira a la rata y se le coloca en su caja habitual.

En las sesiones de prueba se pone a la rata en el lado iluminado durante 15 segundos; se abre la compuerta y se mide el tiempo que tarda en pasar al lado oscuro. En el caso de que el animal pase, se cierra la compuerta e inmediatamente se le retira de la caja sin aplicarle ningún shock. Si la rata no pasa después de 10 minutos se le retira de la caja. Este procedimiento se repite durante 4 días consecutivos. El aumento de la latencia se toma como medida de aversión. (fig 3)

Las ratas se separaron en dos grupos: 1) Animales adrenalectomizados 2 días antes de la sesión de adquisición (n=4) y 2) Grupo control con operación falsa (n=4).

RESULTADOS Y DISCUSION: La figura 4 muestra el efecto de la adrenalectomia bilateral sobre el período de extinción en una tarea de prevención pasiva. En la primera prueba tanto el grupo ADX como el control, muestran un aumento significativo en la latencia con respecto a sus líneas basales medidas en la sesión de adquisición (ADQ). En esta misma prueba no existe diferencia significativa entre los grupos. El examen estadístico por medio de un análisis de varianza revela que solo hasta la tercera prueba se presenta diferencia significativa entre los grupos  $F(1,7) = 6.49$   $P < 0.05$ .

Aunque el comportamiento es claro, en los días de prueba 4 y 5 no

se presentan diferencias significativas debido a la habituación que tienen los animales hacia la zona iluminada de la caja de registro, hecho que ocurre frecuentemente en este tipo de condicionamiento.

Los datos anteriores ratifican los hallazgos obtenidos por de Wied (1967) y Bohus y colaboradores (1973) sobre el retardo en el periodo de extinción en tareas de prevención pasiva. De sus trabajos se sabe que la ACTH incrementa el periodo de extinción, mientras que las hormonas corticosuprarrenales tienen efectos contrarios. Estos dos sistemas hormonales constituyen un circuito de retroalimentación dentro de los procesos de aprendizaje y memoria. Una de las consecuencias de la adrenalectomía es interrumpir este circuito mediante el abatimiento de los corticoesteroides en el plasma, de tal forma que se presenta un incremento del nivel plasmático del péptido pituitario (Matsuyama et al. 1971) y; por consiguiente el incremento en el periodo de extinción de la respuesta aversiva.

### 3.3 EXPERIMENTO 2

#### EFFECTO DE LA ALFA-MSH EN UNA TAREA DE PREVENCIÓN PASIVA

Aunque los niveles plasmáticos de alfa-MSH no aumentan significativamente durante los momentos de tensión o después de la adrenalectomía, como en el caso de la ACTH, esta hormona es otro de los péptidos pituitarios cuyos efectos están asociados con el incremento en el periodo de extinción en algunos

condicionamientos como el de prevención pasiva.

**MATERIALES Y METODOS:** Para tratar de duplicar los hallazgos anteriores se utilizaron 23 ratas que se sometieron a una tarea de prevención pasiva con shock. Se dividieron en 2 grupos: 1) Ratas a quienes se les aplicó una hora antes de cada prueba una dosis de 100 mg de alfa-MSH en una solución de 0.5 mg/ml subcutáneamente (N=12); 2) Ratas inyectadas con solución salina como control (N=11).

**RESULTADOS Y DISCUSION:** En la figura 5 se grafica el porcentaje de disminución con respecto a la latencia del primer día de prueba posterior a la adquisición. En esta gráfica se observan los diferentes comportamientos de ambos grupos: las ratas inyectadas con alfa-MSH muestran un incremento en el periodo de extinción; en tanto que en el grupo control se aprecia una rápida disminución de la latencia en el segundo día posterior a la adquisición. No hubo diferencias significativas debido a la gran varianza que presentaron los grupos

Algunas hormonas presentan un decremento en su actividad al paso del tiempo; los estudios al respecto se han hecho con la ACTH (Gold y van Buskirk 1976b), Vasopresina (Bohus et al. 1978), Epinefrina (Gold y van Buskirk 1975), etc. Aunque este tipo de investigación no se ha realizado con la alfa-MSH, es muy probable que esta hormona también tenga una acción dependiente del tiempo. En este sentido el paso lógico a seguir es determinar la curva de extinción del efecto de la hormona para el caso del condiciona-

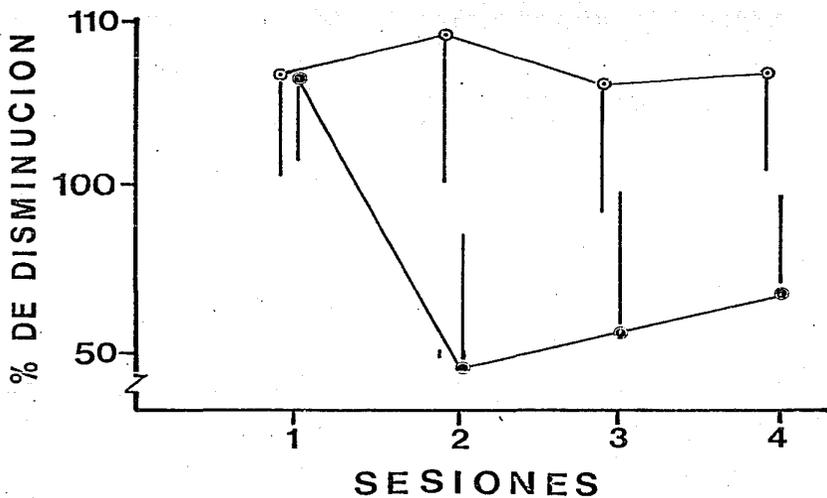


Figura 5.- Porcentaje de disminución de la latencia registrada en la primera sesión de prueba en una tarea de Prevención Pasiva. Grupo inyectado con MSH ○-○ y control ●-● .

miento de prevención pasiva; y posteriormente decidir la dosis y el tiempo de aplicación para este condicionamiento.

Al tomar en cuenta los trabajos de Gold y van Buskirk (1976a y b) sobre el decremento de las respuestas aversivas inducidas por shock eléctrico en ratas inyectadas con dosis altas de ACTH; y con base en los reportes de Matsuyama et al. (1971) sobre la elevación de ACTH posterior a la adrenalectomía; se determinó la magnitud de la respuesta aversiva en ratas operadas 14 días antes de probarlas en una tarea de prevención pasiva y en el condicionamiento de aversión al olor.

#### 3.4 EXPERIMENTO 3

**EFFECTO DE LA ADRENALECTOMIA SOBRE UNA TAREA DE PREVENCIÓN PASIVA**

**MATERIALES Y METODOS:** Se probaron 39 ratas en prevención pasiva dentro de tres grupos: 1) Ratas ADX 2 días antes de la sesión de adquisición (N=14); 2) Ratas ADX 14 días antes de la adquisición (N=15); y 3) Ratas con operación falsa como control (N=10).

**RESULTADOS:** En las figuras 6 y 7 se observan los efectos de la adrenalectomía sobre la magnitud de la respuesta aversiva y el periodo de extinción en una tarea de prevención pasiva. En la primera prueba los tres grupos presentaron un incremento significativo en la latencia con respecto a la obtenida en la sesión de adquisición (fig 6). No obstante, la magnitud de la respuesta, del grupo 2 presentó una disminución del 45 % con respecto al control y 53 % con respecto al grupo de ratas

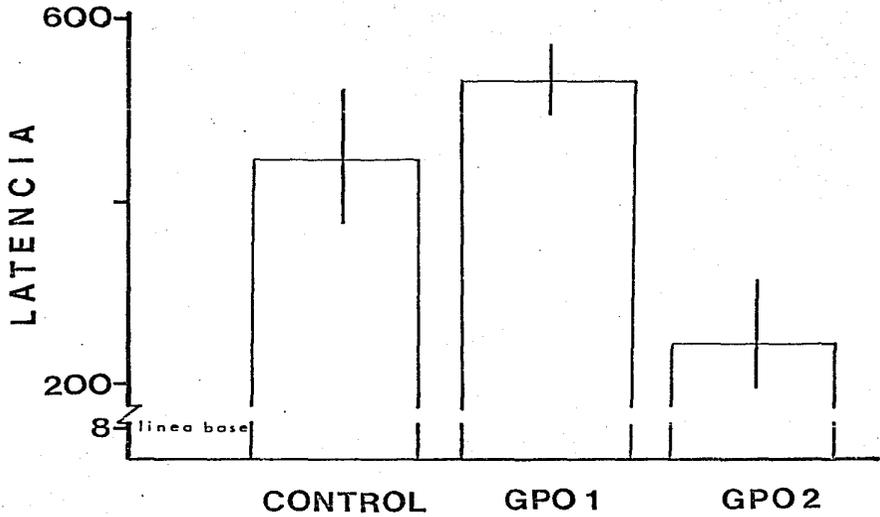


Figura 6.- Promedio de las latencias del primer día de prueba en una tarea de Prevención Pasiva

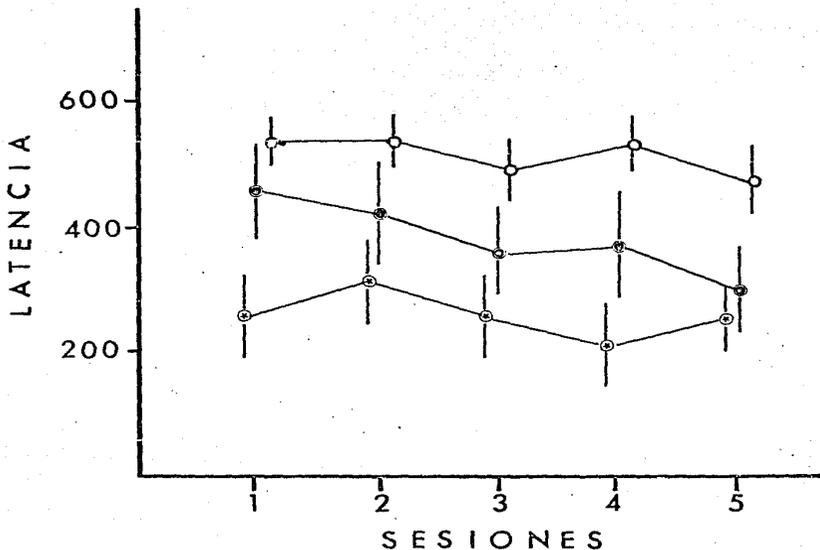


Figura 7.- Promedio de las latencias en ratas adrenalectomizadas 2 días antes de la adquisición ○○, ratas adrenalectomizadas 14 días antes de la adquisición ◉◉ y ratas control ●● en una tarea de Prevención Pasiva.

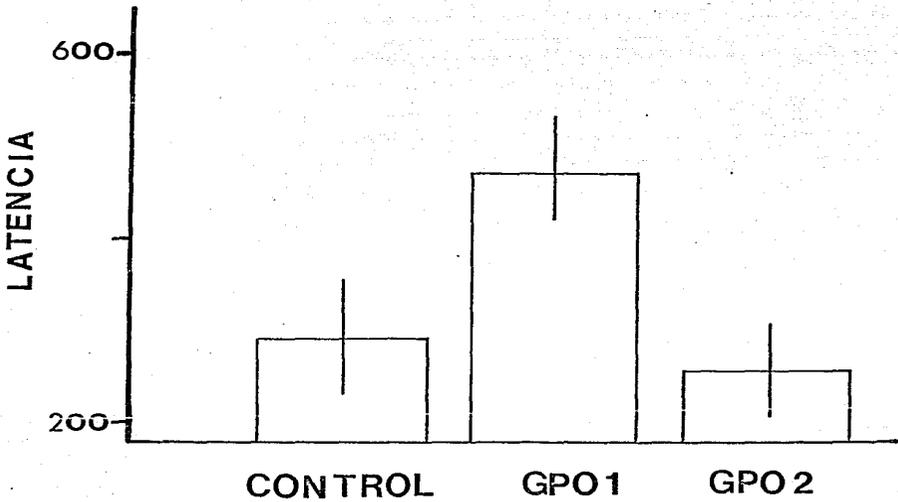


Figura 8.- Promedio de las latencias del quinto día de prueba en una tarea de Prevención Pasiva.

operadas 2 días antes de la adquisición. El análisis de varianza (prueba F) muestra que en esta primera prueba existen diferencias significativas entre los tratamientos  $F(2,38) = 6.083$   $P < 0.05$ .

Al analizar estadísticamente el comportamiento de los tres grupos a lo largo de las pruebas mediante el análisis de varianza se obtuvo diferencias significativas  $F(2,233) = 8.24$   $P < 0.01$ .

Prácticamente no se presentó la extinción en los dos grupos operados; pero la latencia del grupo 2 se mantuvo significativamente menor a lo largo de todas las pruebas con respecto al grupo 1 (fig 7). En la última prueba el grupo control disminuyó un 36 % en la latencia con respecto al valor inicial. No hubo diferencia significativa en prueba de t entre el control y el grupo 2; las diferencias significativas obtenidas con el análisis de varianza (prueba F) en esta última prueba estuvieron determinadas principalmente por la latencia alta que presentó el grupo 1  $F(2,38) = 4.06$   $P < 0.05$ . (fig 8).

### 3.5 EXPERIMENTO 4

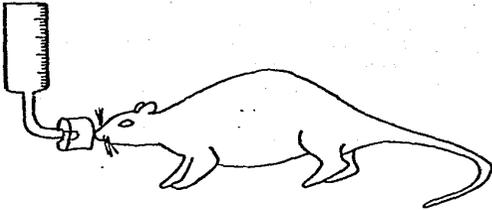
#### ADRENALECTOMIA Y CONDICIONAMIENTO DE AVERSION AL OLOR

MATERIALES Y METODOS: A los animales probados con este procedimiento se les priva de agua manteniéndolos en el 80% de su peso inicial, se les permite el libre acceso al líquido durante 1 minuto en las sesiones de habituación y de prueba. En todas las sesiones se introduce a la rata en la caja de registro en dos ocasiones, separadas una de otra por un lapso de 15 minutos.

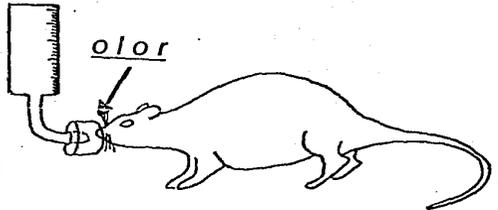
Para este caso se utilizan cajas de acrílico de 20 X 15 X 30 cm con dos placas metálicas en el piso. La caja posee en uno de sus extremos una abertura circular de 2 cm de diámetro aproximadamente que permite la entrada a un tubo metálico de un bebedero, el cual se encuentra conectado a una microcomputadora. Cada vez que la rata hace contactos con bebedero se cierra el circuito y se registra el pulso en la computadora. Estos contactos se correlacionan con el volumen ingerido por cada rata.

Se ocupan 10 días de entrenamiento hasta que las ratas alcanzan una línea basal estable. En la sesión de adquisición, durante la segunda ocasión en que se introduce a la rata en la caja de registro, se coloca en el tubo del bebedero un tapon de plástico con papel filtro impregnado con esencia de almendra. Se registran de la misma manera, el número de contactos con bebedero y el volumen de agua consumido durante 1 minuto. Una vez terminado el registro se le aplica a la rata un shock de 1 mA durante 2 segundos, e inmediatamente después se retira al animal de la caja.

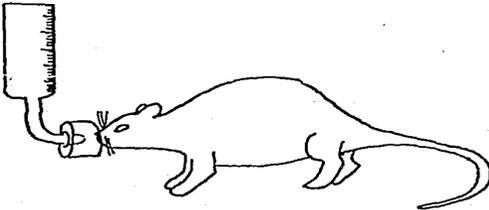
En los días subsecuentes se registran a las ratas hasta que estas recuperan la línea basal anterior a la adquisición. Una vez establecida ésta, se realiza la sesión de prueba en la cual se sigue el mismo procedimiento realizado en la adquisición pero sin aplicar el shock. (fig 9) Los animales se separaron en 2 grupos: 1) ratas ADX 16 días antes de la primera prueba de olor (N=6); 2) ratas con operación falsa como controles (N=9).



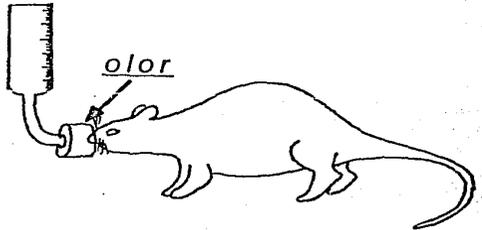
SESION DE ENTRENAMIENTO



SESION DE ADQUISICION OLOR-SHOCK



RECUPERACION DE LA LINEA BASAL



PRUEBA DE OLOR SHOCK

Figura 9.- Condicionamiento de aversión al olor.

RESULTADOS: Los promedios de los contactos al bebedero obtenidos en la prueba de olor-shock se muestran en la figura 10. Ambos grupos presentaron una disminución significativa de los contactos, tanto en la sesión de adquisición como en la primera prueba, con respecto a sus respectivas líneas basales. En la sesión de adquisición no existe diferencia significativa entre los grupos, mientras que en la prueba el grupo adrenalectomizado presenta una disminución significativa de la respuesta aversiva con respecto al grupo control, con una  $P < 0.05$  (prueba de t)

DISCUSION de los experimentos 3 y 4: Los datos obtenidos en estos dos condicionamientos muestran que las ratas operadas entre 14 y 16 días antes de las pruebas conductuales presentan un déficit en la respuesta aversiva al compararla con sus respectivos controles. Tomando en cuenta los datos obtenidos por Matsuyama et al. (1971) (fig 11) se sugiere que el decremento de la respuesta aversiva depende del aumento del nivel plasmático de la hormona durante las pruebas conductuales. Estos resultados son semejantes a los reportados por Gold y van Buskirk en 1975 y 1976b, con inyecciones de dosis elevadas de ACTH, en los que proponen que esta hormona no solo juega un papel en el mantenimiento de la respuesta aversiva sino también en su magnitud.

Debido a que los animales probados no sólo presentan aversión al olor sino también a los elementos que les rodean durante la sesión de adquisición, se analizó también el comportamiento de extinción de la aversión a la caja de registro durante la

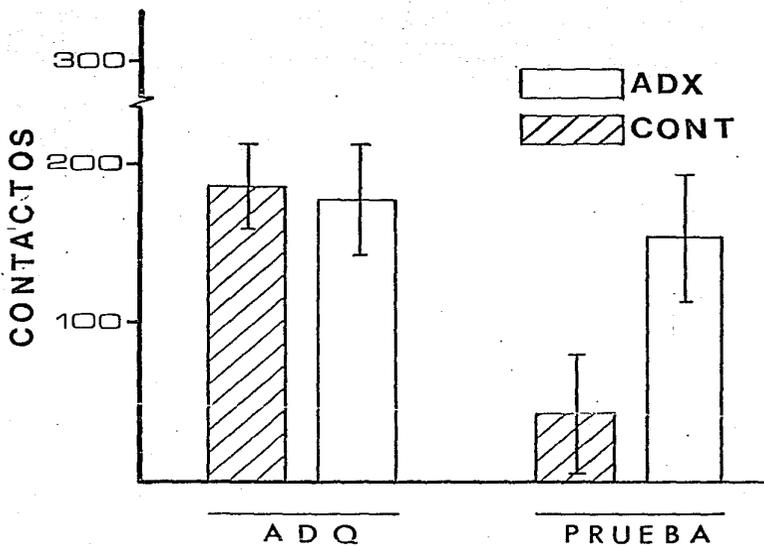


Figura 10.- Promedio de los contactos con el bebedero durante la sesión de adquisición y la primera prueba, en el condicionamiento de aversión al olor.

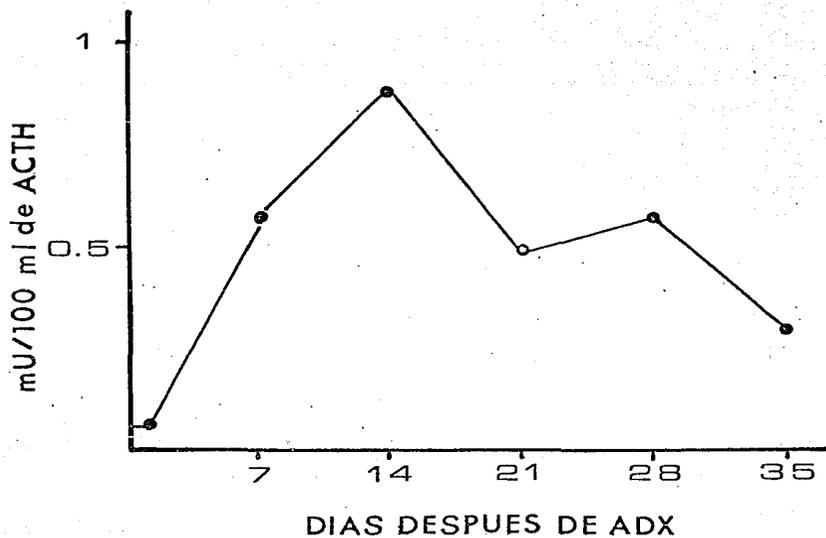


Figura 11.- Niveles plasmáticos de ACTH en ratas adrenalectomizadas medidas por bioensayo. El primer valor representa los niveles de ACTH en animales intactos (Matzuyama et al. 1971)

recuperación de la línea basal en el condicionamiento aversivo al olor.

Los datos representados en la figura 12 se analizaron con pruebas de  $t$  para muestras correlacionadas comparándose las líneas basales anteriores a la sesión de adquisición con los respectivos puntos de la curva de recuperación. En el primer día posterior a la presentación de los estímulos el grupo control presentó una disminución del 36% en los contactos al bebedero significativamente diferente con una  $P < 0.01$ , mientras que en el grupo operado sólo fue de 13% (no significativa). Hasta el tercer día los puntos de recuperación del control presentaron diferencias significativas con respecto a la línea basal ( $P < 0.05$  para el segundo día;  $P < 0.01$  para el tercero). En contraste, ningún punto de recuperación en el grupo operado presentó diferencias significativas.

Estos resultados apoyan la idea de que las ratas adrenalectomizadas 14 días antes de la adquisición, presentan un déficit en la respuesta aversiva.

### 3.6 EXPERIMENTO 5

#### AUMENTO DE LA ANALGESIA EN RATAS ADRENALECTOMIZADAS

Es probable que la ACTH no tenga efectos específicos dentro de los procesos de aprendizaje y memoria en animales adrenalectomizados. En este sentido los datos que se obtuvieron del experimento 3 y 4 sólo pueden ser debidos a la baja sensibilidad que

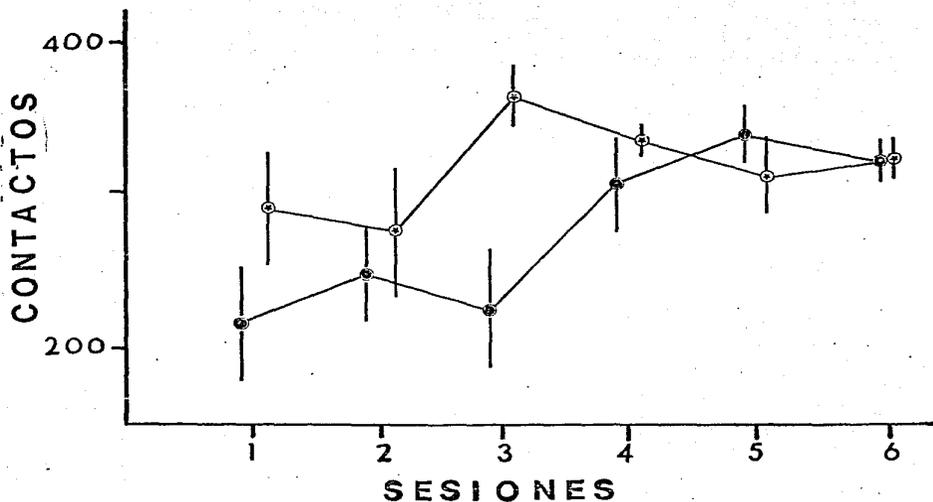


Figura 12.- Promedio de los contactos con el bebedero durante el periodo de recuperación de la Línea basal, en ratas adrenalectomizadas 14 días antes de la prueba ○-○ y ratas controles ●-● en el condicionamiento de aversión al olor.

presentaron las ratas operadas. Por lo cual se decidió medir la analgesia de las ratas para probar esta posibilidad.

**MATERIALES Y METODOS:** Se midió la analgesia mediante el método de Tail Flick (movimiento de cola) modificado (D'Amour y Smith 1941) La luz de una lámpara de proyector de 120V se dirigió hacia un orificio de 1cm de diámetro colocado a 2 cm de distancia, por donde pasaba la cola del animal. Se midió el tiempo desde el encendido de la lámpara hasta que el animal retira la cola (latencia).

Los animales se separaron en 3 grupos; 1) Ratas ADX inyectadas diariamente con dexametasona en una dosis de 0.4mg/Kg diluida en 0.2 ml de aceite de maíz (N=8); 2) Ratas ADX inyectadas con vehículo (N=8); 3) Ratas con operación falsa e inyectadas con vehículo (N=8).

**RESULTADOS Y DISCUSION:** La gráfica 13 muestra la variación de la sensibilidad de las ratas adrenalectomizadas al compararlas con el control mediante el método del Tail Flick. Se obtuvo diferencias significativas entre los grupos a lo largo de las pruebas  $F(2,83) = 8.8, P < 0.002$ . Desde el segundo día los grupos operados presentaron latencias mayores con respecto al grupo control, aunque estas no fueron significativas, excepto en el decimo cuarto día  $F(2,20) = 8.76 P < 0.005$ . Realizando una prueba de Dunnett para determinar las diferencias entre cada grupo operado con respecto al control, se observó que, en la última prueba. al decimo cuarto día), sólo el grupo de ratas adrenalectomizadas sin

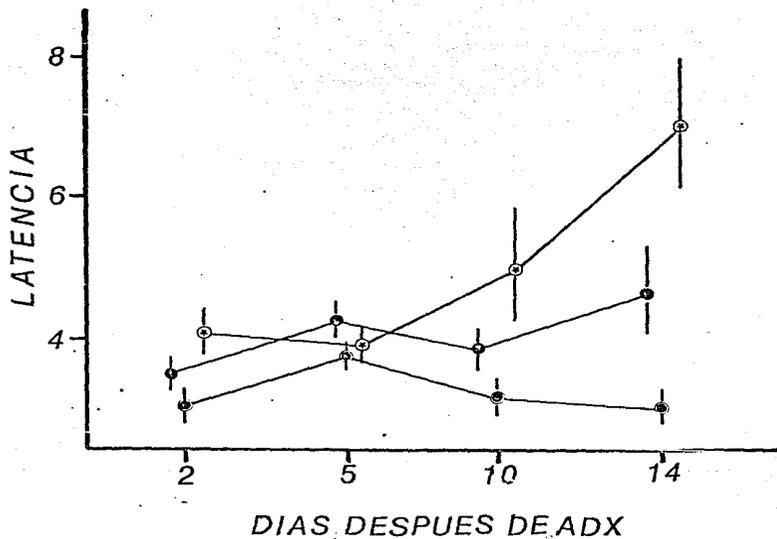


Figura 13.- Efecto de la Adrenalectomia sobre la analgesia medida por el método de Tail Flick. Ratas Adrenalectomizadas (○) ; ratas adrenalectomizadas e inyectadas con dexometasona (●) ; y ratas controles (◼) .

dexametasona presentó un incremento significativo ( $P < 0.01$ ) con respecto al grupo control.

Los datos anteriores muestran que la adrenalectomía produce analgesia en las ratas, la cual se observa más acentuada al decimo cuarto día posterior a la operación, lo que coincide con el pico máximo de ACTH reportado por Matsuyama et al. en 1974. Esto sugiere que la analgesia es producto de la elevación de la ACTH posterior a la adrenalectomía.

Por otro lado el grupo inyectado con dexametasona, un glucocorticoide sintético, no presentó diferencias significativas con respecto al grupo control a lo largo de las pruebas. Estos resultados se esperaban puesto que la dexametasona tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de ACTH por la pituitaria anterior, además de bloquear los efectos analgésicos de las endorfinas (French, et al. 1978).

Según los reportes de Gullemin, et al. (1977) la beta-endorfina se secreta simultaneamente con la ACTH, por lo que es posible suponer que el déficit en la respuesta aversiva, en los grupos operados de los experimentos 3 y 4, sea consecuencia de la analgesia producida por la acción del opiáceo y no por el efecto directo de la ACTH sobre los procesos de aprendizaje y memoria.

#### IV DISCUSION GENERAL

Cuando el organismo se relaciona con su ambiente, participa activamente mediante un cambio conductual que lleva, en la mayoría de los casos, a la transformación de su situación frente al entorno con el que interactúa. En los vertebrados el eje pituitario adrenal no solamente capacita al individuo para responder instantáneamente ante los estímulos sin cambiar su conducta sino que además crea las condiciones necesarias para que el animal reciba e integre la información que le llega del exterior en el Sistema Nervioso Central, esto es, en teoría facilita el aprendizaje de algunas de las características de su medio. En este sentido el aprendizaje es el vínculo entre el medio ambiente y la conducta del organismo.

Como ya se mencionó, tradicionalmente se han relacionado los efectos de las hormonas del eje pituitario adrenal con los procesos de almacenamiento de memoria. Los resultados obtenidos en los experimentos 1 y 2 corroboran los hallazgos de otros autores con respecto al efecto de la adrenalectomía sobre el periodo de extinción de algunas conductas. La ablación de las glándulas suprarrenales ha sido otro método utilizado para comprobar que la elevación de la ACTH es responsable del incremento en el periodo de extinción en algunos condicionamientos.

Se ha pensado que la acción conductual de la ACTH esta caracterizada por una situación particular dentro del aprendizaje, esto

es, su efecto puede depender, por ejemplo, de la intensidad del shock o del nivel plasmático de la hormona. Los datos obtenidos en el experimento 1 parecieran estar acordes con esta proposición, puesto que el grupo operado 14 días antes de la adquisición, cuando los niveles plasmáticos de ACTH son elevados, presenta un comportamiento diferente con respecto al grupo operado 2 días antes de la adquisición en los cuales, según los datos de Matsuyama et al. (1971), aún no se presenta un incremento significativo en el nivel de ACTH plasmático.

Sin embargo, cabe la posibilidad de que las hormonas del eje pituitario-adrenal, particularmente la ACTH, no estén involucradas directamente con los procesos de aprendizaje y memoria, sino en procesos de sensibilización y de habituación, cuando su concentración aumenta. En este sentido, el déficit en las respuestas aversivas observadas en los grupos adrenalectomizados en los experimentos 2 y 4 no son resultado del efecto directo de la ACTH, sino del aumento de la analgesia en estos animales, como se sugiere a partir de los resultados del experimento 5. En otras palabras, la disminución de la respuesta aversiva en estos condicionamientos no es consecuencia del déficit en el aprendizaje y/o la memoria por el efecto de la alta concentración de la ACTH, sino por una disminución en la sensibilidad de las ratas operadas.

El incremento de la analgesia puede ser debido a la relación que guarda la ACTH con el sistema endorfinérgico y adrenérgico. En el

primer caso se ha reportado que la beta-endorfina se secreta simultaneamente con la ACTH de la pituitaria anterior en momentos de tensión así como después de la adrenalectomía bilateral. La beta-endorfina, como se sabe, es un compuesto opiáceo relacionado con los fenómenos de analgesia en los vertebrados. Su elevación durante las pruebas conductuales que se reportan en este trabajo puede ser causa inmediata de la disminución de las respuestas aversivas observadas.

La dexametasona se utilizó inicialmente para bloquear la acción analgésica de la endorfina (Mousa, et al. 1983). Sin embargo, aunque su efecto en el experimento del tail flick es claro, no es posible separar la acción inhibitoria sobre la liberación de ACTH y, por consiguiente de la liberación de beta-endorfina. Para separar los efectos de la ACTH y la beta-endorfina en las ratas adrenalectomizadas durante las pruebas conductuales, se podría utilizar la Naloxona para bloquear específicamente la analgesia producida por el opiáceo, sin alterar la liberación de los dos péptidos de la glándula pituitaria.

Por otro lado se ha asociado al sistema adrenérgico con la modulación de los procesos de almacenamiento de la información. McCarty y Gold en 1981 demostraron que la inyección de epinefrina en las ratas tiene un efecto similar a la ACTH. Esta hormona facilita y decremента la respuesta aversiva dependiendo de la dosis en tareas de prevención pasiva con shock. Por su parte Gold y McGaugh en 1978 reportaron que el incremento de los niveles ce-

rebrales de norepinefrina en las ratas provoca la reducción de la respuesta aversiva en una prueba de prevención pasiva con shock.

Los efectos anteriores tienen una estrecha correlación con el aumento de ACTH plasmático (McCarty y Gold 1981), lo que sugiere que la reducción de la respuesta aversiva en tareas de prevención pasiva con shock, cuando se administran dosis elevadas de ACTH ó cuando esta hormona aumenta durante la adrenalectomía, se deba en gran medida a los efectos analgésicos del sistema adrenérgico. Para aproximarse a esta proposición se podrían utilizar agonistas y antagonistas adrenérgicos con ratas adrenalectomizadas y correlacionar los resultados con los datos obtenidos en este trabajo.

Aunque los datos que se presentan aquí son preliminares, se propone que el efecto de la ACTH no depende de su concentración durante las pruebas conductuales sino de su relación con otros sistemas hormonales, de neurotransmisores y de neuromoduladores, que con su acción conjunta y dependiendo de las características de estimulación, provocan una modificación de la conducta.

Al tratar de explicar los procesos conductuales en cualquier modelo animal, es fácil caer en falsas generalizaciones y en reduccionismos si sólo se toman en cuenta los trabajos enfocados a determinar las causas de estos procesos, ya que estos se realizan en condiciones de laboratorio y frecuentemente no se correlacionan con las observaciones de campo.

Aunque estos trabajos representan una parte importante dentro del

estudio de la conducta, es necesario considerar a los mecanismos involucrados en la modificación conductual no sólo como un proceso fisiológico, sino también como uno de los productos más importantes e interesantes de la evolución.

V BIBLIOGRAFIA

- Ader, R. 1976. Conditioned Adrenocortical Steroid Elevations in Rat. *J. Comp. Physiological Psychol.* 90 (12): 1156-1163.
- Ader, R., L.J. Grotta, y R. Buckland. 1978. Effects of Adrenalectomy on Taste Aversion Learning. *Physiol. Psychol.* 6(3): 359-361.
- Appelzweig, M.H., y F.D. Baudry. 1955. The Pituitary-Adrenocortical System in Avoidance Learning. *Psychol. Rep* 1: 417-420.
- Bailey, W.H., y J.M. Weiss. 1978. Effects of ACTH 4-10 on Passive Avoidance of Rats Lacking Vasopressin (Brattleboro Strain). *Hor. Behav.* 10: 22-29.
- Bohus, B., y E. Endroczi. 1965. The Influence of Pituitary-Adrenocortical Function on the Avoiding Conditioned Reflex Activity in Rats. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.* 26: 183-189.
- Bohus, B., y D. de Wied. 1966. Inhibitory and Facilitatory Effects of Two Related Peptides on Extinction of Avoidance Behavior. *Science* 153: 318-320.
- Bohus, B., y D. de Wied. 1967. Avoidance and Escape Behavior Following Medial Thalamic Lesions in Rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 64: 26-29.
- Bohus, B., C.S. Nyakas, y E. Endroczi. 1968. Effects of Adrenocorticotrophic Hormone on Avoidance Behaviour of Intact and Adrenalectomized Rats. *Inter. J. Neuropharmacol.* 7: 307-314.
- Bohus, B., W.H. Gispen, y D. de Wied. 1973. Effects of Lysine Vasopressin and ACTH 4-10 on Conditioned Avoidance Behavior of Hypophysectomized Rats. *Neuroendocrinol.* 11: 137-143.
- Bohus, B. 1975. The Hippocampus and the Pituitary-Adrenal System Hormones. En: *The Hippocampus*. Ed. R.L. Isaacson, y K.H. Pribram. Plenum Press. New York and London 1: 323-353.
- Bohus, B., H.L. Hendrickx, A.A. Van Kolfshoten, y T.G. Krediet. 1975 Effects of ACTH 4-10 on Copulatory and Sexually Motivated Approach Behavior in the Male Rats. En: *Sexual Behavior: Pharmacol. Biochem.* Ed. M. Sander, y B.L. Gessa. New York: Raven, pp. 269-275.
- Bohus, B., G.L. Kovacs, y D. de Wied. 1978. Oxytocin, Vasopressin and Memory: Opposite Effects on Consolidation and Retrieval Processes. *Brain Res.* 157: 414-417.
- Bohus, B. y W.H. Gispen. 1978. The Role of Endorphins in Behavior

- En: J.M. van Ree, y L. Terenius. Characteristics and Function of Opioids. Amsterdam: Elsevier/North Holland, pp. 367-376.
- Bohus, B., y D. de Wied. 1981. Actions of ACTH- and MSH-Like Peptides on Learning Performance and Retention. En: Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes. Ed. J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter, y J.L. McGaugh. Behavioral Biology, an International Series. Academic Press. New York pp. 59-77.
- Bohus, B., y E.R. Kloet. 1981. Adrenal Steroids and Extinction Behavior: Antagonism by Progesterone, Deoxycorticosterone and Dexamethasone of a Specific Effects of Corticosterone. Life Sciences 28: 433-440.
- Bush, D.F., R.H. Lovely, y R.R. Pagano. 1973. Injection of ACTH Induces Recovery from Shuttle-Box Avoidance Deficit in Rats with Amygdaloid Lesions. J. Comp. Physiol. Psychol. 83: 168-172.
- Cannon, W.B. y S.W. Britton. 1925. Studies on The Conditions of Activity in Endocrine Glands. XV. Am. J. Physiol. 72: 283-294.
- Cardo, B. 1967. Effets de la Stimulation du Noyau Parafasciculaire Thalamique sur l'acquisition d'un Conditionnement d'évitement Chez le Rat. Physiol. Behav. 2: 245-248.
- D'Amour, R.E. y D.L. Smith. 1941. A Method for Determining Loss of Pain Sensation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74-79.
- Darwin, Ch. 1859/1985. El Origen de las Especies. Sarpe. México. Vol 10. Colección: Los Grandes Pensadores. Titulo Original en Inglés: On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for life.
- Davidson, J.M. y S. Feldman. 1967. Effects of Extrahypothalamic Dexamethasone Implants on the Pituitary- Adrenal System. Acta Endocrinologica 55: 240-246.
- Flood, J.F., M.E. Jarvik, E.L. Bennett, y A.E. Orme. 1976. Effects of ACTH Peptide Fragments on Memory Formation. Pharmacol. Biochem. Behav 1: 41-51.
- Fluxe, K., T. Kokfelt, G. Jonsson, S. Levine, P. Lidbrink, y A. Lofstrom. 1973. Brain and Pituitary- Adrenal Interaction Studies on Central Monoamine Neurons. En: A. Brodsh, y E.S. Rodgate. Brain-Pituitary-Adrenal Interrelationships. Basels: Karger, pp. 239-269.
- French, E.D., R.E. Bloom, C. Rivier, R. Guillemin y J. Rossier. 1978. Morphine -or Stress-Induced Increase of Plasma: Endor-

- phin and Prolactin are Prevented by Dexamethasone Pretreatment Soc. Neurosc. 4: 1285 abstract.
- Garcia, J. y R. Garcia y Robertson. 1984. The Evolution of Learning Mechanisms. Master Lecture. Am. Psychol. Toronto Canada.
- Garcia, J., P.S. Lasiter, F. Bermudez-Rattoni, y D.A. Deems. 1985. A General Theory of Aversion Learning. Annals of the New York Academy of Sciences 443: 8-20.
- Greven, H.M., y D. de Wied. 1973. The Influence of Peptides Derived from Corticotropin (ACTH) on Performance. Structure Activity Studies. En: Progress in Brain Research. Drugs Effects on Neuroendocrine Regulation. Ed. E. Zimmermann, W.G. Gispen, B.H. Morks, y D. de Wied. Amsterdam: Elsevier. 39:429-442.
- Gold, P.E. y R.B. van Buskirk. 1975. Facilitation of Time-Dependent Memory Processes with Posttrial Epinephrine Injection. Behav. Biol. 13: 145-153.
- Gold, P.E. y R.B. van Buskirk. 1976a. Effects of Posttrial Hormone Injection on Memory Processes. Horm. Behav. 7:509-517
- Gold, P.E., y R.B. van Buskirk. 1976b. Enhancement and Impairment of Adrenocorticotrophic Hormone. Behav. Biol. 16: 387-400.
- Gold, P.E., y R.B. van Buskirk. 1978a. Posttraining Brain Norepinephrine Concentrations: Correlation with Retention Performance of Avoidance Training and with Peripheral Epinephrine Modulation of Memory Processing. Behav. Biol. 23:509-520.
- Gold, P.E. y R.B. van Buskirk. 1978b. Effects of alpha- and Beta-Adrenergic Receptor Antagonists on Post-Trial Epinephrine Modulation of Memory: Relationship to Post-Training Brain Norepinephrine Concentrations. Behav. Biol. 24: 168-184.
- Gold, P.E. y J.L. McGaugh. 1978. Endogenous Modulators of Memory Storage Processes. En: Clinical Psychoneuroendocrinology. Ed. L. Carenza, P. Pancheri y L. Zichella. London: Academic Press. pp. 25-46.
- Gold, P.E., y R.L. Delanoy. 1981. ACTH Modulation of Memory Storage Processing. En: Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes. Ed. J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigger, y J.L. McGaugh. Behavioral Biology, an International Series. Academy Press. New York, pp. 79-98.
- Guillemin, R., T. Vergo, J. Rossier, S. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale, y R. Bloom. 1977.  $\beta$ -endorphin and Adrenocorticotropin are Secreted Concomitantly by the Pituitary Gland.

Science 197: 1367-1369.

- Hurtubia, J. 1980. Evolución y Perspectivas del Pensamiento Ecológico. En: Estilos de Desarrollo y Medio Ambiente en América Latina. Ed. O. Sunkel y N. Bligo. Fondo de Cultura Económica. México. No. 36.
- Ingle, D. y D. Crews. 1985. Vertebrate Neuroethology: Definitions and Paradigms. Ann. Rev. Neurosc. 8: 457-494.
- Izquierdo, I., D.O. Souza, M.A. Carrasco, R.D. Dias, M.L. Perry, S. Eisinger, E. Elisabetsky, y D.A. Vendite. 1980. Beta-Endorphin Causes Retrograde Amnesia and is Released from the Brain by Various Forms of Training and Stimulation. Psychopharmacol. 70: 173-177.
- Kiraly, J., J. Borsy, M. Tapfer, y L. Graf. 1979. Study on the Neuroleptic Activity of Endorphins. En: Congr. Hung. Pharmacol Soc. 3rd, Budapest, p 46.
- Knizley, H., Jr. 1972. The Hippocampus and Septal Area as Primary Target Sites of Corticosterone. J. Neurochem. 19: 2737-2745.
- Kovacs, G.L., L. Vescei, y G. Telegdy. 1978. Opposite Action of Oxytocin to Vasopressin in Passive Avoidance Behavior in Rats. Physiol. Behav. 20: 801-802.
- Levine, S., W.P. Smotherman, y J.W. Hennessy. 1977. Pituitary-Adrenal Hormones and Learned Taste Aversion. En: L.H. Miller, C.A. Sandmen, y A.J. Kastin. Neuropeptide Influences on the Brain and Behavior. Raven Press, New York.
- Ley, K.F., y J.A. Corson. 1971. ACTH: Differential Effects on Avoidance and Discrimination. Experientia 27: 958.
- Kinzley, H. 1972. The Hippocampus and Septal Area as Primary Target Sites of Corticosterone. J. Neurochem. 19: 2737-2745.
- Konrad, L. 1980. Evolución y Modificación de la Conducta. Siglo XXI. 9a ed. México, D.F. (primera edición en inglés 1965).
- Martinez, J.L. 1983. Endogenous Modulators of Learning and Memory En: Theory in Psychopharmacology. Ed. S.J. Cooper. Academy Press. Vol 2., pp. 47-74.
- Matsuyama, H., R.B. Mims, A. Rihmann-Wennhold, y D.H. Nelson. 1971. Bioassay and Radioimmunoassay of Plasma ACTH in Adrenalectomized Rats. Endocrinol. 88: 696-701.
- McCarty, R. y P.E. Gold. 1981. Plasma Catecholamines: Effects of Footshock Level and Hormonal Modulators of Memory Storage.

Horm. Behav.

- McEwen, B.S., R.E. Zigmond, y J.L. Geralch. 1972. Sites of Steroid Binding and Action in the Brain. En: G.H. Bourne. Structure and Function of Nervous Tissue. New York: Academic Press. Vol 5.
- Meyerson, B.J., y L. Terenius. 1977. Beta-Endorphin and Male Sexual Behavior. Eur. J. Pharmacol. 42: 195-192.
- Miller, R.E., y N. Obawa. 1962. The Effects of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) on Avoidance Conditioning in the Adrenalectomized Rat. J. Comp. Physiol. Psychol 55: 211-213.
- Moscona, A.A., y R. Piddington. 1966. Stimulation by Hidrocortisone of Premature Changes in the Development Pattern of Glutamine Synthetase in Embrionic Retina. Biochimica et Biophysica Acta 121: 409-411.
- Mousa, S., C.H. Miller, D. Couri. 1983. Dexamethasone and Stress-Induced Analgesia. Psychopharmacol. 79: 199-202.
- Murphy, J.V., y D.E. Miller. 1955. The Effects of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) on Avoidance Conditioning in the Rat. J. Comp. Physiol. Psychol 48: 47-49.
- Nockton, R., A.J. Kastin, S.T. Elder, y A.V. Schally. 1972. Passive and Active Avoidance Responses at Two Levels of Shock After Injection of Melanocyte Stimulating Hormone. Horm. Behav. 3: 339-344.
- Pfaff, D. W., M.T. A. Silva, y J. Weiss. 1971. Telemetered Recording of Hormone Effects of Hippocampus Neurons. Science 172: 394-395.
- Pianka, E.R. 1978. Evolutionary Ecology. 2a ed. Harper & Row, New York, pp. 74-96.
- Pohorecky, L.A., y R.J. Wurtman. 1971. Adrenocortical Control of Epinephrine Synthesis. Pharmacol. Rev. 23: 1-35.
- Port, R.L. A.A. Mikhail, M.A. Kline, y M.M. Patterson. 1985. Neural and Endocrine Effects on Classical Conditioning: A Comparison of ACTH and Hippocampectomy. Physiol. Psychol. 13(1): 15-20.
- Prosser, C.L. Physiology. 3a ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- Rigter, H., H. van Riezen, y D. de Wied. 1974. The Effects of ACTH- and Vasopressin-Analogues on CO2-Induced Retrograde Amnesia in Rats. Physiol. Behav. 13: 381-388.

- Rigter, H., R.A. Jensen, J.L. Martinez, R.B. Messing, B.J. Vasquez, K.C. Liang, y J.L. McGaugh. 1980. Enkephalin and Fear Motivated Behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 3729-3732.
- Rubin, R.T., A.J. Mendell, y P.H. Crandall. 1966 Corticosteroid responses to Limbic Stimulation in Man: Localization of Stimulus Sites. Science 153: 767-768.
- Skinner, B.F. 1966. The Phylogeny and Ontogeny of Behavior. Science. 153: 1205-1213.
- Smotherman, W.P., J.W. Henessy, y S. Levine. 1976. Plasma Corticosterone Levels during Recovery From LiCl Produced Taste Aversion. Physiol. Behav. 17: 903-908.
- Smotherman, W.P., y S. Levine. 1978. ACTH y ACTH4-10 Modification of Neophobia and Taste Aversion Responses in the Rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 92(1): 22-33.
- Spence, K.W. 1947. The Role of Secondary Reinforcement in Delayed Reward Learning. Pshycol. Rev. 54: 1-8.
- Squire, L.R., y P.D. Hasker. 1981. The Pharmacology of Memory: A Neurobiological Perspective. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 21: 323-356.
- Sternberg, D.B. y P.E. Gold. 1980. Effects of alpha- and beta-Adrenergic Receptor Antagonists on Retrograde Amnesia Produced by Frontal Cortex Stimulation. Behav. Neur. Biol. 29: 289-302.
- Sternberg, D.B. y P.E. Gold. 1981. Retrograde Amnesia Produced by Electrical Stimulation of the Amygdala: Attenuation with Adrenergic Antagonists. Brain Res. 211: 59-65.
- Stratton, L.O., y A.J. Kastin. 1973. Melanocyte Stimulating Hormone in Learning and Extinction of two Problems. Physiol. Behav. 10: 689-692.
- Swaab, D.F., P.W. Achterberg, G.J. Boer, J. Dogterom, y F.W. van Leewen. 1981. The Distribution of MSH and ACTH in the Rats and Human Brain and Its Relation to Pituitary Stores. En: Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes. Ed. J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter, y J.L. McGaugh Behavioral Biology, an International Series. Academy Press, New York, pp. 7-29.
- Timbergen, N. 1951. The Study of Instinct. Oxford University Press, New York.
- Urban, I., y D. de Wied. 1976. Changes in Excitability of the Theta Activity Generating Substrate by ACTH 4-10 in the Rat.

- Exp. Brain. Res. 24: 325-344.
- Valverde, C. y A. Bayón. 1983. Los Neuropeptidos: Estructura Química y Localización de las Células que los Producen. En: Aminoácidos y Péptidos en la Integración de Funciones Nerviosas. Ed. H. Pasantes-Morales y H. Aréchiga. UNAM. México. pp-109-123.
- Vellis, J. de., y D. English. 1968. Hormonal Control of Glycerol Phosphate Dehydrogenase in the Rat Brain. J. Neurochem 15: 1961-1970.
- Verhoef, J., A. Witter y D. de Wied. 1977. Specific Uptake of a Behaviorally Potent 3H-ACTH 4-9 Analog in the Septal Area After Intraventricular Injection in Rats. Brain Res. 131: 117-128.
- Watson, J.B. 1925. Behaviourism. New York: Norton.
- Weiss, J.M. B.S. Mc Ewen, M.T. Silva, y M. Kalkut. 1970. Pituitary-Adrenal Alterations and Fear Responding. Am.J. Physiol. 218: 864-868.
- Wied, D. de. 1964. Influence of Anterior Pituitary on Avoidance Learning and Escape Behavior. Am. J. Physiol. 207: 255-259.
- Wied, D. de. 1965 The Influence of the Posterior and Intermediate Lobe of the Pituitary and Pituitary Peptides on the Maintenance of a Conditioned Avoidance Response in Rats. Int. J. Neuropharmacol. 4: 157-167.
- Wied, D. de. 1967. Opposite Effects of ACTH and Glucocorticoids on Extinction of Conditioned Avoidance Behavior. Excerpta. Med Int. Congr. Ser. 132: 945.
- Wied, D. de. 1969. Effects of Peptides Hormones on Behavior. En: Frontiers in Neuroendocrinology. Ed. W.F. Ganong, y L. Martini London: Oxford Univ. Press 1: 97-140.
- Wied, D. de. 1977. Behavioral Effects of Neuropeptides Related to ACTH, MSH and beta-LPH. Am. NY. Acad. Sci. 297: 263-274.
- Wied, D. de, y B. Bohus. 1978. The Modulation of Memory Processes by Vasotocin, the Evolutionary oldest neurosecretory principle En: Progress in Brain Research Maturation of the Nervous System. Ed. M.A. Corner, R.E. Baker, N.E. Van de Poll, D.F. Swaab, y H.B.M. Vylings. Amsterdam: Elsevier 48: 327-334.
- Wied, D. de, y J. Jolles. 1982. Neuropeptides Derived From Pro-Opiocortin: Behavioral, Physiological, and Neurochemical Effects. Physiol. Rev. 62(3): 976-1059.

- Wimersma Greidanus, T.B. Van, y D. de Wied. 1971. Effects of Systemic and Intracerebral Administration of two opposite acting ACTH-Related Peptides on Extinction of Conditioned Avoidance Behavior. *Neuroendocrinol.* 7: 291-301.
- Wimersma Greidanus, T.B. Van, y D. de Wied. 1976. Dorsal Hippocampus: a Site of Action of Neuropeptides on Avoidance Behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 5, Suppl. 1: 29-33.
- Wimersma Greidanus, T.B. Van. 1979. Neuropeptides and Avoidance Behavior; with Sepecial Reference to the Effects of Vasopressin, ACTH, and MSH on Memory Processes. In: *Central Nervous System Effects of Hypotalamic Hormones and Other Peptides*. Ed. R. Collu. Raven Press, New York, pp. 177-187.
- Witter, A. W.H. Gispen, y D. de Wied. 1981. Mechanism of Action of Behaviorally Active ACTH-Like Peptides. In: *Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes*. Ed. J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter, y J.L. McGaugh. *Behavioral Biology, an International Series*. Academy Press. New York. pp. 413-423.