

177
201.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE CIENCIAS

PAPEL DEL NUCLEO CAUDADO Y LA AMIGDALA
EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G O

P R E S E N T A :

LUIS ALBERTO SALCEDO BECERRA

MEXICO, D. F.

1987.



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.

INDICE

CAPITULO I

1. Introducción	1
2. Condicionamiento de Aversión a los Sabores	3
a) Modelo de Condicionamiento de Aversión a los Sabores	4
b) Neurofisiología del Condicionamiento de Aversión a los Sabores	6
c) Potenciación sinérgica del olor por el gusto	9

CAPITULO II

1. Ganglios Basales	12
a) Microanatomía del Núcleo Caudado o Estriado	13
b) Fisiología del Núcleo Caudado o Estriado	16
c) Neurotransmisores del Núcleo Caudado o Estriado	18
d) El Núcleo Caudado o Estriado en procesos de aprendizaje y memoria	23
2. Resumen	33

CAPITULO III

1. Sistema Límbico	34
a) La Amígdala	36
i) Microanatomía de la Amígdala	38
ii) Fisiología de la Amígdala	40
iii) Neurotransmisores de la Amígdala	42
iv) La Amígdala en procesos de aprendizaje y memoria	46
2. Resumen	54

CAPITULO IV

1. Objetivos experimentales	56
2. Método General	57
a) Sujetos	57
b) Procedimiento quirúrgico	57
c) Procedimiento de entrenamiento	59
d) Procedimiento histológico	61
3. Experimento I: Efecto de lesiones en el núcleo caudado y amígdala en la potenciación sinérgica del olor por el gusto	62
4. Experimento II: Efecto de lesiones en el núcleo caudado y amígdala en el condicionamiento de aversión al gusto por irritación gástrica	69
5. Experimento III: Efecto de lesiones en el núcleo caudado y amígdala en el condicionamiento de aversión al olor por irritación gástrica	73
6. Experimento IV: Efecto de lesiones en el núcleo caudado y amígdala en el condicionamiento de aversión al olor por shock eléctrico	76
7. Experimento V: Efecto de lesiones en el núcleo caudado y amígdala en un aprendizaje de prevención pasiva	80

CAPITULO V

1. Discusión General	85
Bibliografía	90

1. Introducción.

Está bien establecido que tanto el núcleo caudado como la amígdala, participan diferencialmente de alguna manera en diversos procesos de aprendizaje y memoria. Se han encontrado deterioros en tareas aprendidas, cuando se alteran su estructura o función por efecto de diversas manipulaciones experimentales, como lesiones o aplicación de fármacos.

Un modelo que ha sido ampliamente utilizado para conocer el papel que presentan diversas estructuras cerebrales en conductas de ingestión, es el Condicionamiento de Aversión a los Sabores (CAS). El CAS se produce cuando se acopla un estímulo gustativo o estímulo condicionado (EC), con un malestar interno subsecuente o estímulo incondicionado (EI), producto de una irritación gástrica (IG), provocando una aversión al EC específico.

Al considerar que el sabor es la conjunción de un estímulo gustativo y uno odorífero, en este condicionamiento el EC más potente es el gusto, que facilita el aprendizaje de aversión. Si se utiliza un olor como EC, se puede producir el CAS sólo si el intervalo EC-EI es corto. Sin embargo, en 1979 se reportó (Rusiniak y col., 1979) que al presentar juntos un gusto y un olor, seguidos por una IG, entonces el olor se convierte en un EC fuerte, lo que se ha denominado fenómeno de potenciación sinérgica del olor por el gusto, por lo que se propuso que el sitio de integración de este fenómeno es en alguna estructura del sistema límbico.

Se ha propuesto que la amígdala participa en conductas de alimentación, y por lo tanto también en el CAS y la potenciación, encontrando que la lesión total produce deficiencias en el aprendizaje de aversión, así como la lesión de sus núcleos lateral y basolateral e incluso del núcleo córticomedial. Se ha propuesto que el deterioro en este tipo de condicionamiento se debe a que los animales son incapaces de inhibir respuestas que dependen de la información dada por señales internas. Por otra parte, existen evidencias que sugieren que el núcleo caudado o estriado puede contribuir a la organización de conductas de ingestión, ya que en esta estructura se presentan aferencias sensoriales de diversos tipos, entre las que se encuentran gustativas, olfativas, viscerales y somáticas, sin embargo, no se han realizado los estudios para esclarecer su función en el CAS y el modelo de potenciación sinérgica del olor por el gusto.

El propósito de los experimentos realizados como parte de esta tesis fue el de conocer que papel tienen el núcleo caudado o estriado, y la amígdala, en procesos de aprendizaje y memoria de diferentes condicionamientos de aversión.

2. Condicionamiento de Aversión a los Sabores.

Tanto la relación de los procesos fisiológicos como los cambios conductuales de los organismos, en la historia evolutiva de las especies para los mamíferos, no ha quedado plasmada en el registro fósil, por lo que su cambio a través del tiempo, sólo puede inferirse por medio de modelos en los que se comprueban o rechazan los procesos o conductas que se presentan en especies actuales, y que es posible experimentar con ellos (García-Robertson y García, 1984).

El sistema nervioso central (SNC) es responsable de analizar todos los estímulos, externos e internos que recibe un organismo, así como de la conducta que se produce en forma posterior al análisis. De esta manera, numerosas personas se han dedicado al estudio del SNC desde diversos puntos de vista que incluyen su Anatomía, Fisiología, Bioquímica, etc, así como de las respuestas al medio dadas por los organismos estudiadas por la Neurobiología, Psicología, Etología, etc.

Las respuestas de los organismos ante su entorno son diversas y están íntimamente ligadas a los diferentes tipos de estímulos que son capaces de percibir, así como a su capacidad de responder en forma adecuada ante ellos, esto implica, entre otras características, que son capaces de escapar a sus depredadores y elegir el alimento más apropiado, que invierten en su propia supervivencia hasta el momento de la reproducción, cuando dejan

representado su genotipo en el acervo genético de la especie (García y col., 1985).

Las conductas de alimentación se encuentran ligadas a la supervivencia de los organismos y están basadas en la ingestión de alimentos nutritivos, desechando aquellos que provocan un efecto tóxico. Estas conductas se llevan a cabo con intervención directa del SNC para dar la respuesta más adecuada a cada situación particular.

Uno de los modelos que se han utilizado últimamente para conocer la fisiología del SNC es el Condicionamiento de Aversión a los Sabores (CAS). En este modelo, a un sabor determinado se le asocia un efecto tóxico, lo cual supone un proceso de aprendizaje, con lo que el organismo evitará consumir en lo sucesivo el alimento con el sabor asociado. De esta manera, utilizando técnicas propias del campo de la Neurofisiología, se pretende conocer el papel de diferentes estructuras cerebrales, como por ejemplo, el Núcleo Caudado y la Amígdala, en el CAS.

a) Modelo del Condicionamiento de Aversión a los Sabores.

El condicionamiento de aversión a los sabores (CAS) se produce cuando un estímulo gustativo es pareado con un malestar interno subsecuente (Coil y col., 1978a). Los animales adquieren esta aversión al gusto (estímulo condicionado, EC), el cual es seguido por un malestar visceral (estímulo incondicionado, EI) durante una sesión de prueba, aún cuando el intervalo EC-EI se prolongue por una hora o más (García y col., 1974). Sin embargo,

cuando un estímulo gustativo es seguido por un choque eléctrico en la piel, el animal no presenta aversión al gusto, aunque rápidamente aprende a utilizar el gusto como una señal para evitar el choque (Brett, 1977; García y col., 1970; Hankins y col., 1976). García y Ervin (1968) propusieron que esta capacidad para ajustar la preferencia para un estímulo gustativo que es proporcional a sus efectos viscerales posteriores al consumo, se ve reflejada neuroanatómicamente en la convergencia de las aferencias gustativas y viscerales en el núcleo del tracto solitario (NTS), en el tallo cerebral.

En 1953, Borison y Wang demostraron que el reflejo del vómito está integrado en un "centro emético" de la formación reticular lateral en el tallo cerebral, la cual llega al NTS. Propusieron que existían por lo menos dos vías aferentes de la estimulación alimenticia nociva hacia el área emética. Primero, la vía vagal aferente (X par craneal) que proyecta la estimulación estomacal local, que puede ser causada en condiciones experimentales por sulfato de cobre intragástrico, directamente hacia el NTS (Wang y Borison, 1951); y segundo, por el monitoreo de toxinas originadas en la sangre, como apomorfina aplicada en forma intravenosa, por medio de los quimiorreceptores situados en el área postrema y que presentan proyecciones hacia el área emética (Wang y Borison, 1952).

De acuerdo con este modelo, la estimulación del "centro emético" por efecto de parear un EI con un estímulo gustativo (EC) que produce emesis y aversión, puede estar relacionado

funcionalmente con la defensa contra estímulos nocivos; el reflejo del vómito expulsa los alimentos tóxicos y además, la aversión condicionada inhibe la ingestión subsecuente de alimentos tóxicos similares.

El modelo de Borison y Wang se ha probado en gatos, perros y ratas. Las ratas muestran la misma organización neuroanatómica que los otros mamíferos, sin embargo, la expulsión del vómito es bloqueada por el esfínter cardíaco (Chitty, 1954; Hatcher y Weiss, 1973).

Si consideramos que el sabor está formado por un componente de gusto y uno de olor, en el condicionamiento de aversión a los sabores, el gusto usado por sí mismo es el EC más potente, que facilita el aprendizaje en ratas, aún cuando el intervalo EC-EI sea de una hora o más. El olor solo es mucho menos efectivo como EC, particularmente si el intervalo EC-EI es mayor de 30 minutos. Las señales visuales tales como el tamaño del alimento, y las particularidades de su forma son EC relativamente inefectivos para producir náuseas al parearse con una irritación gástrica (García y col., 1974; García y Koelling, 1966; Rozin, 1969).

b) Neurofisiología del condicionamiento de aversión a los sabores.

Es relevante hacer notar que los mecanismos neuroanatómicos para el gusto y la náusea, reflejado por la emésis, están relacionados íntimamente. Las aferencias primarias del gusto proyectan al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tallo

cerebral por medio de los pares craneales VII y IX (Norgren y Leonard, 1973; Norgren y Pfaffman, 1975).

Existen reportes en los cuales se dan bases al modelo de Borison y Wang. Berger y col. (1973), demostraron que las lesiones en el área postrema bloquean de alguna forma el aprendizaje en el CAS. Coil y col. (1978b), probaron que las drogas antieméticas en dosis bajas parecen bloquear los mecanismos eméticos medulares, atenuando significativamente la expresión de la aversión condicionada. Además, Coil y col. (1978a), demostraron que la vagotomía subdiafragmática en ratas, interrumpe la adquisición de la aversión condicionada, demostrando que los sistemas aferentes que median el reflejo del vómito y que participan en el CAS son los mismos.

En mamíferos las aferencias gustativas provenientes del VII, IX y X pares craneales establecen relevos de primer orden en los dos tercios rostrales del núcleo del tracto solitario (Astrom, 1953; Torvik, 1956) (ver figura 1). También aquí se reciben aferencias viscerales de las ramas hepáticas del nervio vago que son sensibles a una irritación gástrica, así como aferencias del área postrema, sensible a toxinas en la circulación periférica, y del sistema vestibular, que responde a náusea inducida por movimiento (Kiefer, 1983). El segundo relevo gustativo se presenta en el complejo parabraquial del puente, en el cual también se presentan aferencias viscerales (Schwartzbaum, 1983). Así mismo, se encuentran axones hacia el núcleo ventro pósteromedial del tálamo (VPM), y también se reciben

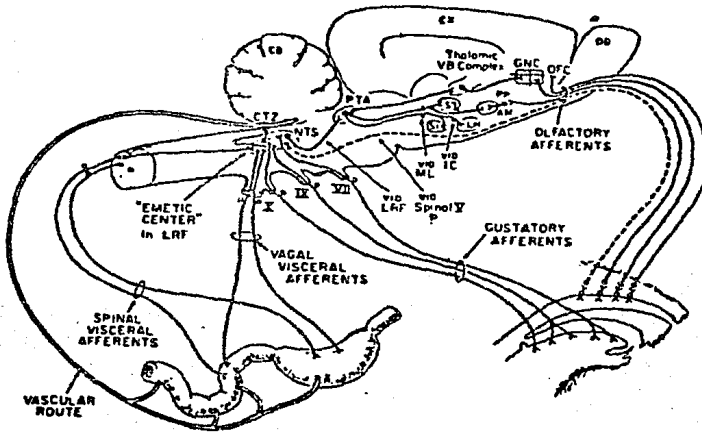


Figura 1. Representación esquemática de las vías sensoriales gustativas y olfativas, así como de las vías aferentes viscerales, y sus conexiones en el SNC. Tomado de Kiefer, S.W. (1985).

aferencias viscerceptivas directas del núcleo del tracto solitario (Fukushima y Kerr, 1979).

Se han identificado dos sitios en los que puede encontrarse la convergencia de las conexiones gustativas y olfatorias y son: la corteza gustativa y el sistema límbico (García y col., 1985). Existen proyecciones talámicas hacia la corteza somatosensorial ventral e insular anterior de la rata (áreas 13 y 14), a esta última se le conoce como neocorteza gustativa (NB) (Braun y col., 1982). También se reconocen aferencias olfatorias hacia esta parte de la corteza, y se han reportado proyecciones directas del bulbo olfatorio, así como proyecciones intracorticales del área piriforme anterior y posterior (Beinisman y col., 1982; Haberly y Price, 1978).

En el sistema límbico, la amígdala es la estructura que recibe mayor número de aferencias gustativas, principalmente el núcleo central, las cuales provienen del área gustativa pontina, y del núcleo del tracto solitario (Voshart y van der Kooy, 1981).

Braun y col. (1982), han asociado neuronas con información olfatoria que proyectan tanto al tálamo VPM como a la amígdala. En cuanto a las proyecciones olfativas que recibe la amígdala, se han reportado desde el bulbo olfatorio hacia el núcleo córticomedia, y además hacia los núcleos lateral y basolateral por medio de un relevo en la corteza piriforme (Carpenter, 1976).

También, se han reportado aferencias del núcleo central de la amígdala hacia el complejo parabraquial y al núcleo del tracto solitario, lo que podría considerarse como una modulación

amigdalas en la actividad neuronal de los primeros relevos de las eferencias gustativas y viscerales (Krettek y Price, 1978; Price y Amaral, 1981).

c) Potenciación sinérgica del olor por el gusto.

El aprendizaje ha sido desarrollado por los organismos como la capacidad de asociar estímulos del medio como estímulos condicionados y sus consecuencias como estímulos incondicionados. La interacción entre estos estímulos determina la conducta subsiguiente de los organismos (García y col., 1982).

Los animales son capaces de asociar productos con sabores arbitrarios con sus efectos tóxicos o nutritivos, posteriores a su ingestión (Ellins y col., 1977). Los vegetales y animales que contienen toxinas o venenos endógenos presentan olor y gusto desagradables que los protegen de probables depredadores. La forma en que los animales reaccionan ante la retroalimentación aversiva de las toxinas de los alimentos, a diferencia de como lo hacen ante el dolor producido por un depredador tiene un valor evolutivo, que les permite sobrevivir por lo menos hasta el momento de la reproducción, dejando representado su genotipo en el acervo genético de la especie (García-Robertson y García, 1984).

Si el sabor como EC se asocia con irritación gástrica, EI, se produce una respuesta aversiva a los sabores. Sin embargo, si se utilizan estímulos audiovisuales como EC se adquiere una aversión pobre o nula. Por otra parte, si se asocian estímulos

audiovisuales con choques eléctricos se presenta aversión, mientras que si se asocia un sabor con un choque eléctrico, la aversión es pobre. A la relación entre estímulos exteroceptivos se le ha llamado condicionamiento de defensa extero-cutánea (García y col., 1977).

Cuando se presenta un estímulo odorífero como EC y se parea con una irritación gástrica, el olor se presenta como un estímulo débil, sin embargo, si se parea con un choque eléctrico, entonces se convierte en un estímulo fuerte. Rusiniak y col. (1979), encontraron que si un estímulo gustativo se pareaba con un estímulo odorífero seguidos de una irritación gástrica, entonces el olor se convierte en un estímulo condicionado fuerte, en lo que se ha denominado el fenómeno de potenciación sinérgica del olor por el gusto. (ver figura 2).

En 1982, Kieffer y col., realizaron algunos experimentos en los que se encontró que lesionando la neocorteza gustativa se pierde la aversión al gusto pero no al olor, por lo que se pensó en el sistema límbico como el substrato neuroanatómico de convergencia de los estímulos gustativos y olfativos, es decir que se propuso este sistema como el responsable de la asociación e integración de estímulos, para producir el fenómeno de potenciación sinérgica del olor por el gusto. Dentro de las estructuras del sistema límbico que se ha supuesto que tienen mayor importancia en la adquisición e integración de estímulos propios de este condicionamiento se encuentran la amígdala, y la formación septo-hipocámpal, pues se han reportado en ellas, convergencias

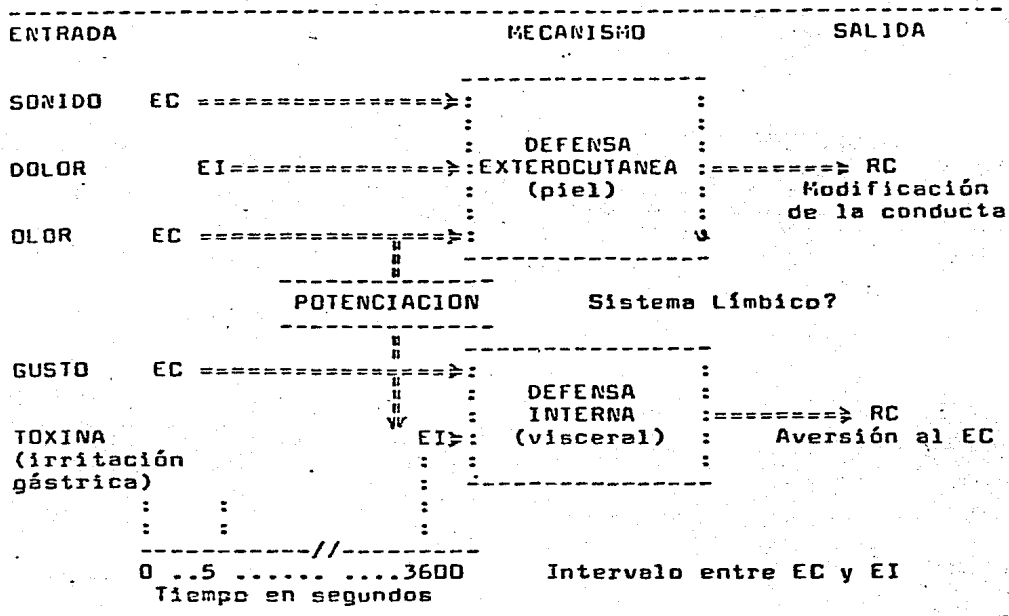


Figura 2. Modelo de Condicionamiento de Aversión a los Sabores (CAS), y fenómeno de Potenciación sinérgica del olor por el gusto, propuesto por García y col. (1982).

neurales gustativas, olfativas y viscerales. De esta manera, se ha reportado que las lesiones reversibles e irreversibles en la amígdala provocan diferencias en cuanto a la aversión de estímulos en el CAS y en el fenómeno de potenciación, ya que las lesiones electrolíticas impiden la aversión tanto al gusto como al olor, y este último es afectado solamente por efecto de lesiones reversibles (Bermúdez-Rattoni y col., 1983; 1986).

De acuerdo con estudios anatómicos anteriores, parece existir una convergencia en la información gustativa, olfatoria y visceral, en diferentes estructuras del sistema nervioso central, en particular en el sistema límbico (García y col., 1985).

1. Ganglios Basales.

Los ganglios basales son masas de substancia gris situadas subcorticalmente dentro de los hemisferios cerebrales (Chusid, 1983). En el humano se considera que forman parte de los ganglios basales: el Núcleo caudado, el Putamen, el Globus pallidus (globo pálido), y algunos consideran al complejo nuclear amigdalino (Coté y Crutcher, 1985). El núcleo caudado y el putamen pueden ser histológicamente diferentes, sin embargo se les llama en conjunto cuerpo estriado o neostriado ya que aparecen filogenéticamente en forma posterior a las demás estructuras estriatales. En el hombre, el putamen y el globo pálido forman un agregado celular con la forma de un lente, por lo que se les llama en conjunto núcleo lenticular o lentiforme. El globo pálido se considera como el paleostriado, y al complejo amigdalóide como el arquiestriado pues es la estructura filogenéticamente más antigua (Coté y Crutcher, 1985).

En la rata es prácticamente imposible hacer una diferencia histológica entre el núcleo caudado y el putamen, por lo que generalmente se les denomina en conjunto como estriado o neostriado, ya que por convención el término estriado se utiliza para denominar a estas estructuras, mientras que el término cuerpo estriado se utiliza indistintamente para llamar al neostriado y al paleostriado, incluyendo algunas veces al arquiestriado y al claustrum (Coté y Crutcher, 1985).

Los ganglios basales son parte de un sistema llamado Sistema

Extrapiramidal, el cual interviene en el control del movimiento. En este sistema no solamente se incluyen los ganglios basales, sino que se consideran también el núcleo subtalámico, la sustancia nigra, el núcleo rojo y la formación reticular del tallo cerebral (Doller, 1976). El núcleo caudado es una masa de sustancia gris, alargada, cuya extensión forma la pared lateral y el piso del ventrículo lateral. En el piso de la parte central del ventrículo, la cabeza se adelgaza en sentido posterior, dirigiéndose hacia abajo y adelante para terminar en los núcleos amigdalinos. La cabeza del núcleo caudado se continúa directamente con la sustancia perforada anterior y en la parte ventral de la rama anterior de la cápsula interna, se funde con el núcleo lentiforme (Ranson y Clark, 1964).

a) Microanatomía del núcleo caudado o estriado

El núcleo caudado es una estructura cuya característica principal es su homogeneidad histológica. Las neuronas se encuentran distribuidas en todo el núcleo sin presentar agrupaciones particulares, todas sus porciones tienen las mismas características generales.

El estriado juega un papel central en las intra e interconexiones del sistema extrapiramidal. Las intraconexiones neuronales del sistema extrapiramidal puede considerarse que contienen a tres circuitos (Poirier, 1971). El primer circuito es el intralaminar-cuerpo estriado, que conecta los núcleos intralaminares del tálamo con el núcleo caudado, siguiendo al

globo pálido para después regresar al tálamo. Un segundo circuito, el palidal-subtalámico, conecta el núcleo subtalámico y el globo pálido, y por último, un tercer circuito, el nigro-estriado que conecta al estriado con la sustancia nigra (Kemp y Powell, 1971a).

A través del estriado se reciben las principales aferencias hacia el sistema extrapiramidal. Las aferencias provienen de la corteza cerebral, el tálamo, la corteza contralateral y el cerebro medio (mesencéfalo) (Kemp y Powell, 1971c). Las fibras eferentes del sistema extrapiramidal incluyen tractos del globo pálido hacia el hipotálamo, a la zona incerta, y de todas las partes de los ganglios basales hacia el tálamo (McDowell y Lee, 1971).

Todas las regiones de la corteza cerebral tienen conexiones al caudado. En general, la relación es topográfica aunque pueden existir diferencias en la distribución de fibras de diversas áreas corticales (Kemp y Powell, 1971c). Parece improbable que cualquier área del caudado o del putamen sea controlada solamente por alguna región de la corteza cerebral, o que alguna porción particular de la corteza cerebral proyecte solamente al estriado (Kemp, 1970).

Las aferencias provenientes de la sustancia nigra son altamente divergentes, esto es que un número relativamente pequeño de células en la sustancia nigra hacen sinapsis con un gran número de células en el estriado, esta vía es ipsilateral y pasa a través del haz del prosencéfalo medio de la rata, y se ha

observado que algunas neuronas en el estriado proyectan nuevamente a la sustancia nigra (Szabo, 1962). Estas fibras tienen predominantemente sinapsis axodendríticas, y están arregladas topográficamente, es decir que existe una comunicación entre las porciones rostrales y las caudales de ambas estructuras (Szabo, 1970).

Microscópicamente el arreglo celular dentro del estriado es notablemente homogéneo con un denso neuropilo y predominancia de un solo tipo celular. Aunque han sido identificados seis tipos de neuronas en el núcleo caudado por técnicas de Golgi, el 96 % son de un solo tipo, las cuales presentan un diámetro de 12 a 30 μ m, tienen dendritas de longitud media con muchas espinas, y axones cortos con numerosas colaterales. Sin embargo, menos del 2 % de las células presentan axones que salen del caudado (Kemp y Powell, 1971a). Fibras aferentes de todos los orígenes aparecen terminando en dendritas periféricas. Algunas fibras de la corteza cerebral, el tálamo, y células intrínsecas además, terminan en el tallo principal de las dendritas o el soma. Los segmentos iniciales del axón reciben terminales principalmente de las células intrínsecas. En micrografías electrónicas, las sinapsis de células aferentes e intrínsecas pueden distinguirse unas de otras por su morfología, en las terminales aferentes los engrosamientos membranosos son asimétricos, mientras que en las neuronas intrínsecas son simétricos (Kemp y Powell, 1971b).

b) Fisiología del núcleo caudado o estriado

El sistema extrapiramidal sirve a la función motora somática. Este sistema es filogenéticamente más antiguo, es decir, más primitivo que el sistema piramidal, el cual es más prominente en los mamíferos (Truex y Carpenter, 1969). Los sistemas extrapiramidal y piramidal funcionan conjuntamente para realizar contracciones coordinadas del músculo esquelético. En animales con una corteza cerebral pequeña o sin ella, el estriado y el globo pálido son importantes para actividades instintivas, así como para la locomoción, defensa, alimentación y cortejo. Las actividades motoras en éstos animales son mucho más parecidas a patrones reflejos, y son altamente estereotipadas (Truex y Carpenter, 1969).

Con la evolución de la corteza motora, las funciones de los ganglios basales fueron subordinadas, pero los ganglios aún ejercen control sobre los movimientos autónomos que participan en la postura, las reacciones de defensa, y en la alimentación. En mamíferos superiores, la corteza cerebral controla el movimiento a través de dos sistemas. Los movimientos que requieren de la participación de solamente algunos haces musculares y propician que el movimiento sea fino, están asociados con la destreza motora y son transmitidos a través de fibras largas del sistema piramidal. Los movimientos gruesos y de postura se proyectan a través de fibras cortas del sistema extrapiramidal. Los dos sistemas funcionan independientemente, pero al parecer están coordinados para la ejecución suave y continua del movimiento del

(Coté y Crutcher, 1985).

Al presentarse enfermedades en el sistema extrapiramidal se observan severas deficiencias en la actividad motora de los organismos.

En 1969, Truex y Carpenter proponen que los síntomas que presentan los individuos como Tremor, Atetosis, Corea y Balismos no pueden surgir directamente de neuronas degeneradas, pero pueden hacerlo de sistemas que se encuentran intactos. Estos síntomas, que ellos consideran como "positivos", son el producto de la liberación de las actividades de tejidos que se encuentran funcionando normalmente, esta liberación permite la sobreexpresión de las funciones de estos sistemas. No todos los síntomas asociados con una enfermedad extrapiramidal son "positivos", es decir que podemos encontrar funcionando al sistema anormalmente lo que provoca que la función que tiene se vea afectada produciendo lo que estos autores llaman síntomas "negativos", como son las facciones acinéticas tales como la "cara de máscara", parpadeo arrítmico, habla lenta, postura jorobada, paso lento arrastrando los pies, pérdida de movimientos asociados, e inactividad general, son síntomas "negativos" de enfermedades tales como el parkinsonismo. Los signos "negativos" son el resultado de la pérdida de células dentro de una estructura particular (Truex y Carpenter, 1969).

Se ha observado también, que en individuos con la enfermedad de Parkinson se presenta una degeneración de la vía dopaminérgica nigro-estriatal (Poirier, 1971).

El estriado parece ser funcionalmente complejo, en el pueden iniciarse reacciones inhibitoras y excitadoras. La estimulación eléctrica de alta frecuencia de 30 a 300 pulsos/seg del caudado, causa excitación y desincronización del electrocorticograma, mientras que los estímulos de baja frecuencia resultan en la cesación de movimientos y sincronización en el electrocorticograma (Buchwald y col., 1961a; 1961b).

La estimulación de la parte rostroventral de la cabeza del núcleo caudado inhibe los movimientos inducidos corticalmente. La estimulación posterodorsal facilita estos movimientos. En otros experimentos la estimulación del caudado inhibe la respuesta motora evocada de la corteza ipsilateral, facilitando las respuestas producidas por las estructuras corticales contralaterales (Liles y Davis, 1969).

c) Neurotransmisores del núcleo caudado o estriado

Los neurotransmisores juegan un papel fundamental en el estudio de la comunicación interneuronal. Los estímulos del ambiente producen potenciales de acción en las dendritas de neuronas sensoriales, los cuales son eventos "todo o nada". La información codificada en forma de potenciales de acción por unidad de tiempo son conducidos al cerebro por la médula espinal. Cuando los potenciales de acción llegan a las terminales axónicas de la neuronas sensoriales, la zona sináptica, se liberan sustancias químicas llamadas neurotransmisores. Estos neurotransmisores por lo general, están empaquetados en vesículas

El estriado parece ser funcionalmente complejo, en el pueden iniciarse reacciones inhibitoras y excitadoras. La estimulación eléctrica de alta frecuencia de 30 a 300 pulsos/seg del caudado, causa excitación y desincronización del electrocorticograma, mientras que los estímulos de baja frecuencia resultan en la cesación de movimientos y sincronización en el electrocorticograma (Buchwald y col., 1961a; 1961b).

La estimulación de la parte rostroventral de la cabeza del núcleo caudado inhibe los movimientos inducidos corticalmente. La estimulación posterodorsal facilita estos movimientos. En otros experimentos la estimulación del caudado inhibe la respuesta motora evocada de la corteza ipsilateral, facilitando las respuestas producidas por las estructuras corticales contralaterales (Liles y Davis, 1969).

c) Neurotransmisores del núcleo caudado o estriado

Los neurotransmisores juegan un papel fundamental en el estudio de la comunicación interneuronal. Los estímulos del ambiente producen potenciales de acción en las dendritas de neuronas sensoriales, los cuales son eventos "todo o nada". La información codificada en forma de potenciales de acción por unidad de tiempo son conducidos al cerebro por la médula espinal. Cuando los potenciales de acción llegan a las terminales axónicas de la neuronas sensoriales, la zona sináptica, se liberan sustancias químicas llamadas neurotransmisores. Estos neurotransmisores por lo general, están empaquetados en vesículas

pequeñas en las terminales axónicas, aunque el papel que juegan estas vesículas en la liberación de transmisores se encuentra en controversia (Cooper y col., 1974).

Por medio de la microscopía electrónica se han encontrado diferentes tipos de vesículas en las terminales sinápticas, algunas de las cuales son vesículas de centro denso, es decir opacas a los electrones, y se piensa que contienen monoaminas.

Después de que los neurotransmisores son liberados de la terminal presináptica, difunden a través del espacio sináptico hacia la membrana celular postsináptica, la cual cambia su conductancia iónica al actuar estos neurotransmisores sobre receptores específicos o al penetrar por poros iónicos. Con el cambio en la conductividad, el potencial eléctrico a través de la membrana se eleva hasta el umbral, y se produce otro potencial de acción si el transmisor es excitador, o bien, se disminuye por debajo del umbral si el transmisor es inhibitorio. Si una célula recibe más estímulos excitadores que inhibitorios en un tiempo dado, el potencial de reposo de la membrana se eleva hasta su umbral, produciéndose un potencial de acción en la porción postsináptica (Dollner, 1976).

La mayor parte de la farmacología del estriado se ha descrito en términos de los efectos que producen las drogas en los neurotransmisores. En el estriado participan diversos neurotransmisores entre los que se encuentran la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y el ácido gamma amino butírico (GABA).

MacIntosh en 1941 sospechó que la acetilcolina se encontraba

presente en el estriado como neurotransmisor. Posteriormente se descubrió que en esta región se presentaban las concentraciones más elevadas del cerebro de acetilcolina, de colin acetil transferasa, enzima que sintetiza la acetilcolina, y de acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina (Coté y Fahn, 1969; Feldberg y Vogt, 1948; McGeer y col., 1971). La acetilcolina del estriado se ha asociado con las fracciones subcelulares ricas en vesículas sinápticas (Lavery y col., 1963).

Se piensa que los cuerpos celulares de las terminales colinérgicas se encuentran en el estriado, ya que las lesiones en la corteza cerebral, el tálamo y el tegmento ventral del globo pálido, no producen un decremento en la actividad de la colin acetil transferasa del estriado (McGeer y col., 1971).

Funcionalmente se ha asociado el temblor con una mayor concentración de acetilcolina. Los alcaloides de la belladona se han utilizado desde 1867 para aliviar el temblor del parkinsonismo. A mediados de los años cincuentas se encontró un agente colinomimético, la tremorina, que producía temblor en ratones, de esta manera se pudo producir un modelo animal experimental para la evaluación de agentes antiparkinsonianos (Everett, 1956).

Ahmed y Marshall (1962), encontraron una relación entre la inhibición de la acetilcolina periférica, la potencia del efecto contra el temblor y la actividad antiparkinsoniana. Si se inyecta acetilcolina en el globo pálido de pacientes con parkinsonismo, se incrementa el temblor contralateral, y si se inyectan drogas

anticolinérgicas se reduce (Nashold, 1959).

Si se inyecta acetilcolina o agentes colinomiéticos en el núcleo caudado de gatos, se produce tremor y este efecto es bloqueado por antagonistas muscarínicos pero no nicotínicos. Los tremores colinérgicos también pueden ser bloqueados por agonistas adrenérgicos alfa y beta, y por ATP, posiblemente a través de un sistema con AMP cíclico (Connor y col., 1966; 1967).

Con relación a la dopamina, originalmente se pensó que solamente tenía importancia como precursor de epinefrina y norepinefrina, sin embargo, se encontraron diferencias en las concentraciones de dopamina en diversas regiones cerebrales de mamíferos. La mayor concentración de dopamina se encuentra en el estriado mientras que la concentración de norepinefrina es baja, en tanto que las concentraciones en el hipotálamo se encuentran invertidas (Bertler y Rosengren, 1959; Carlsson, 1959). Estas diferencias en las concentraciones de dopamina encontradas en el estriado, fueron tomadas en cuenta para considerar a ésta como un neurotransmisor.

También se ha encontrado dopamina en la sustancia nigra. En individuos con enfermedad de Parkinson se han reportado concentraciones menores a las normales tanto en el núcleo caudado como en la sustancia nigra, involucrando a ambas estructuras en un sistema dopaminérgico. La dopamina se encuentra distribuida en el núcleo caudado en forma homogénea excepto en la cola en donde la concentración es mucho menor, aproximadamente sólo una quinta parte de la encontrada en otras porciones de la estructura (Fahn

y col., 1971).

La serotonina (5-hidroxitriptamina) se sintetiza a partir del triptofano por medio de diversas reacciones de hidroxilación y descarboxilación. Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas que penetran al núcleo caudado se localizan en los núcleos del rafe dorsal y medial en el mesencéfalo, y disminuye la concentración en dirección rostral al rafe quizá debido a que se presentan menos terminales nerviosas serotoninérgicas (Herz y Ziegansberger, 1968).

En la parte anteroventral del núcleo caudado se ha encontrado que la serotonina participa en los movimientos ipsilaterales y contralaterales por medio de su liberación. Ya que se conoce que las neuronas del área rostromedial del núcleo caudado proyectan hacia el área anteroventral, Cools (1974) sugirió un modelo en el cual el área rostromedial que es activada por dopamina está conectada a través de una interneurona colinérgica hacia el área anteroventral, la cual es inhibida por serotonina y acetilcolina.

En la rata y en el gato se presentan las mayores concentraciones de serotonina en el núcleo caudado (2500 ng/g) (Peters y col., 1968; Alpers y Himwich, 1972), mientras que en el hombre se presenta la menor concentración (490 ng/g) (Robins y col., 1967).

El ácido gama amino butírico (GABA), se ha encontrado en altas concentraciones en el estriado. Al lesionarlo se presenta un decremento en la concentración de GABA en la sustancia nigra, lo que indica una vía gabaérgica nigro-estriado (Kia y col., 1971).

Se considera que el GABA es el neurotransmisor que se presenta en las fibras eferentes que van del estriado hacia el globo pálido, así como las que se dirigen hacia la sustancia nigra (Staines y col., 1980).

d) El núcleo caudado o estriado en procesos de aprendizaje y memoria.

Se ha reportado que las lesiones en la neocorteza del gato afectan temporalmente, una respuesta condicionada adquirida con anterioridad, así como una respuesta condicionada inhibitoria, por lo tanto puede concluirse que la neocorteza participa en la integración, y probablemente el establecimiento de patrones neuronales, el cual produce tipos particulares de respuestas aprendidas. Sin embargo, la localización final o almacén de la información, la memoria, puede no estar restringida solamente a estructuras neocorticales, sino que también puede incluir a la paleocorteza o estructuras subcorticales (Brust-Carmona y Zarco-Coronado, 1971).

Durante algún tiempo se ha descrito que el núcleo caudado o estriado interviene en diversos procesos neurales. Principalmente como parte integrante de un sistema que es responsable de actividades motoras denominado sistema extrapiramidal, se le consideró exclusivamente con funciones en la regulación del movimiento, sin embargo, diversos autores han reportado que además está involucrado en procesos de percepción y modulación de estímulos ambientales, así como en procesos de aprendizaje y

memoria (Prado-Alcalá y col., 1973). Así, se ha reportado que el núcleo caudado juega un papel importante en la adquisición y mantenimiento de respuestas condicionadas aprendidas, por lo menos aquellas en que es importante la actividad motora (Prado-Alcalá y col., 1973).

En 1962, Fox y O'Brien, señalan que el núcleo caudado es una estructura polisensorial que recibe estímulos olfativos, auditivos, vestibulares, somatosensoriales y visuales, y sugieren la existencia de cadenas neuronales largas con una actividad reverberante sostenida.

Con base en observaciones experimentales de que el núcleo caudado interviene en procesos de aprendizaje y memoria, se han realizado estudios de lesiones en la estructura, y se ha encontrado un deterioro en la adquisición y retención en una tarea de alternación espacial, pero sin producir déficits en la ejecución de un laberinto (Chorover y Gross, 1963). Por efecto de la lesión de la estructura, se encontró que no se dañaba la conducta maternal en ratas, observándose que los animales dedican una gran cantidad de tiempo en la manipulación y aseo de las crías (Kirkby, 1967).

En los paradigmas de prevención tanto activa como pasiva, se involucra un componente clásicamente condicionado, el miedo. En el caso de la prevención activa, el animal necesita "hacer algo" para evitar una condición nociva, mientras que en la prevención pasiva, necesita "no hacer algo" para evitarlo. Así, Wyers y col., en 1968, demostraron que la estimulación eléctrica

bilateral del núcleo caudado provocaba una interferencia en el aprendizaje de prevención pasiva. Sin embargo, las ratas con lesiones en el núcleo caudado ejecutan una tarea de discriminación luz-obscuridad sin dificultad, quizá porque la respuesta adquirida no se opone a otra previamente aprendida (Kirkby, 1969).

También, se ha demostrado que la estimulación eléctrica del caudado produce amnesia retrógrada al ejecutar una respuesta instrumental de prevención que es recompensada con agua, cuando la estimulación se produce hasta cinco minutos después de la presentación del estímulo nocivo, pero no por tiempos mayores, sugiriendo que se interfiere con los procesos para la formación de la memoria que son dependientes del tiempo, esto es, la consolidación de la memoria (Myers y Deadwyler, 1971).

Thomas y Hill en 1973, revisando una serie de estudios, hechos en rata, sobre aprendizaje de prevención, encontraron que con lesiones grandes del núcleo caudado se presenta un déficit en este tipo de aprendizaje, pero no si las lesiones son pequeñas y en la parte anterodorsal. Sin embargo, las lesiones dorsales pueden ser efectivas en producir déficits si se lesiona la porción dorsolateral (Neill y Grossman, 1970).

Myers y Deadwyler (1971), encontraron que al estimular eléctricamente el núcleo caudado de ratas entrenadas a aproximarse a un bebedero para obtener agua, al recibir un choque nociceptivo, los sujetos presentaban un deterioro en la retención de la experiencia, pero sólo hasta cierto tiempo después de que

ocurría la estimulación de la estructura, infiriendo que su función se relacionaba con la memoria a corto plazo.

Se ha reportado que el núcleo caudado interviene en procesos de aprendizaje, y también se ha postulado que participa en la integración y análisis de la información aferente (Winocur y Mills, 1969), así como en mecanismos de almacenaje de esta información (Peeke y Herz, 1971). Prado-Alcalá y col., (1973), encontraron que al despolarizar el núcleo caudado de gatos con KCl 3M, se afecta la respuesta aprendida en un condicionamiento motor, indicando que esta estructura puede ser parte de una vía aferente que es responsable de las respuestas condicionadas motoras.

Por medio del registro electroencefalográfico del núcleo caudado, se le ha podido relacionar con respuestas condicionadas motoras, manifestando de esta manera la participación de la estructura con la integración y la ejecución de este tipo de respuestas (Grinberg-Zylberbaum y col., 1973).

Parece ser que el núcleo caudado es una parte importante del circuito neuronal que controla la ejecución de respuestas condicionadas motoras, es decir aquellas en que se requiere la actividad motora. De hecho, se sugiere que en esta estructura existen los elementos celulares para la ejecución de estas respuestas condicionadas, así como los mecanismos capaces de inhibir la actividad motora. Así, se ha postulado que el sistema de activación es controlado por algún neurotransmisor químico particular, mientras que el sistema de inhibición es controlado

por otro diferente. El sistema de activación podría relacionarse como colinérgico, y el sistema de inhibición como catecolaminérgico (Grinberg-Zylberbaum y col., 1973).

Winocur en 1974, encontró que existe una heterogeneidad funcional en el núcleo caudado, ya que los animales con lesiones en la porción posteroventral, o bien en la porción anterodorsal, presentan diferencias en diversos aprendizajes de prevención, y propone que la porción posterior está involucrada en la orientación espacial, mientras que las porciones dorsal y ventral pueden diferenciarse por su participación en el control inhibitor de diversos tipos de conductas.

Por otra parte, se menciona que el papel del núcleo caudado en procesos de aprendizaje, está relacionado con la integración de la información perceptual necesaria para la adquisición de nuevas conductas, entendiéndose como integración, la codificación de la información, comparación con datos previamente codificados, y el almacenaje subsecuente de la información comparada, dentro de la memoria. Esto puede ser explicado, ya que el núcleo caudado recibe una gran cantidad de información aferente de diversos tipos, por lo cual puede ser considerada como una estructura polisensorial, y además se considera como indispensable para la adquisición y retención de información aprendida, entonces puede pensarse que no solamente se encuentra involucrada en la comparación de información aferente, sino también posiblemente relacionada en la asociación y almacenaje de la información, producto de esta comparación (Grinberg-Zylberbaum y col., 1974).

Divac (1974), indicó que la parte anterior del núcleo caudado recibe proyecciones de la corteza prefrontal, infiriendo que estas dos estructuras están mediando el mismo tipo de conductas. Así, parece ser que las estructuras que regulan algunas conductas en ausencia de la corteza prefrontal pueden ser, la parte anterior del núcleo caudado, y el núcleo talámico medio dorsal, el cual también proyecta hacia esta misma estructura.

También se ha reportado que el núcleo caudado está relacionado con procesos de sueño, principalmente con la etapa de sueño paradójico, sin embargo, se menciona que no actúa en el mecanismo para mantener el sueño paradójico, sino que ejerce un control inhibitor en el mecanismo responsable del inicio de esta etapa (Corsi-Cabrera, 1973).

En 1975, Prado-Alcalá y col., reportaron que si se interrumpe la actividad del núcleo caudado utilizando lesiones reversibles e irreversibles, se presenta un déficit en el aprendizaje de prevención pasiva, pero no puede decirse que el núcleo caudado sea un sitio de integración de la memoria y el aprendizaje, pues existen factores motivacionales y emocionales que pueden actuar como variables en el aprendizaje.

En 1975, Livesey y Rankine-Wilson, comprobaron que la corteza prefrontal y el núcleo caudado en su parte anterodorsal, están involucrados en la mediación de un aprendizaje de alternación retardada.

Se ha descrito que pueden presentarse deterioros en la ejecución de una respuesta instrumental en gatos, si se realiza

un bloqueo colinérgico del núcleo caudado, pero no si se bloquea la acción inhibitoria de la dopamina en las neuronas colinérgicas del estriado, o por un bloqueo colinérgico de la amígdala, demostrando que es necesaria la integridad anatómica y funcional del núcleo caudado para la adquisición y ejecución de conductas instrumentales (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1977).

Prado-Alcalá y col., (1978), reportaron que la aplicación de drogas anticolinérgicas como la escopolamina en el núcleo caudado anterior, interfieren con la ejecución en conductas aprendidas de alternación, pero esta interferencia puede ser reducida si se presenta un sobreentrenamiento de la tarea. También, se ha demostrado que inyectando ácido kainico en el neostriado en su parte anteromedial, se encuentra un fuerte deterioro en la retención de una tarea de alternación retardada, mientras que no se afecta la capacidad de discriminación visual. También se concluye que el neostriado tiene funciones complejas o cognoscitivas, y que algunos síntomas de la corea de Huntington como la hiperactividad, pueden atribuirse a la pérdida de células o a una disfunción en esta parte del cerebro (Divac y col., 1978).

Se ha demostrado que lesionando electrolíticamente diferentes regiones del núcleo caudado, se induce una variedad de grados de deterioro en conductas de prevención tanto activa como pasiva, dependiendo del sitio de lesión (Prado-Alcalá y col., 1980a). Así, Neill y Grossman (1970), reportaron que el bloqueo colinérgico del núcleo caudado dorsal produce déficits en

prevención pasiva, mientras que en la región ventral se facilita este tipo de aprendizaje. También, se encontró que la microinyección de escopolamina en el núcleo caudado anterior, interrumpe la ejecución de una tarea de alternación espacial, mientras que en la región posterior no la interrumpe (Prado-Alcalá y col., 1978). De acuerdo con esto, parece ser que existe una organización regional de la actividad colinérgica dentro del núcleo caudado con relación al condicionamiento instrumental. En conclusión, la actividad colinérgica del núcleo caudado anterior es esencial para el desarrollo de los procesos de consolidación de la memoria en el aprendizaje de prevención pasiva, mientras que la actividad colinérgica del núcleo caudado posterior parece no intervenir en estos procesos, y también que la interferencia en ellos puede relacionarse con la dificultad de la tarea, es decir, mientras más difícil, mayor es el grado de deterioro en la conducta (Prado-Alcalá y col., 1980a).

También, Prado-Alcalá y col. (1980b), proponen que después de un entrenamiento intensivo, la actividad colinérgica no es esencial para la ejecución de conductas aprendidas, y que después de este sobreentrenamiento, la codificación necesaria para la ejecución de la conducta es transferida a otro sistema neuroquímico dentro del núcleo caudado, o bien, hacia otra región del sistema nervioso. De esta manera, Bermúdez-Rattoni y col. (1985), demostraron que la administración de un bloqueador colinérgico como la escopolamina, en el núcleo caudado anterior y posterior, produce un deterioro en la ejecución de una respuesta

condicionada, proponiendo que el deterioro producido se debe a una interferencia, en la asociación previamente aprendida, pero sin relacionarse de alguna forma con la memoria, como ha sido demostrado por Prado-Alcalá y col. (1984): sin embargo, se piensa que el deterioro no es debido a una interferencia en procesos perceptuales, motivacionales o motores, sino con procesos de almacenaje de la información que se relacionan directamente con la adquisición de cierta tarea en particular, es decir con los procesos de consolidación de la memoria, sin intervenir en la memoria a corto plazo. Estos resultados sostienen la idea de que existe una transferencia en el control de las respuestas aprendidas, desde el sistema colinérgico del estriado, el cual puede funcionar en la adquisición y las primeras fases del mantenimiento de la respuesta, hacia otros sistemas neuroquímicos dentro o fuera de esta estructura (Bermúdez-Rattoni y col., 1985).

Por otra parte, existen evidencias que sugieren que el estriado puede contribuir en forma importante a la organización de conductas de ingestión, ya sea comida o bebida (Neill y Grossman, 1973). Sin embargo, Prado-Alcalá y col. (1978), reportaron que existe una heterogeneidad funcional en el núcleo caudado dependiendo del proceso de condicionamiento que se utilice, considerando que existen ciertas tareas que se ven afectadas cuando se manipula experimentalmente la estructura sin presentarse interferencia en otras tareas diferentes pero si relacionadas.

caudado o estriado en procesos de aprendizaje y memoria en conductas de ingestión, no ha sido estudiada con detalle y su papel en estas conductas sólo se ha considerado como parte de un sistema motor que realiza la actividad necesaria en la conducta.

2. Resumen.

El núcleo caudado o estriado es una estructura subcortical que se ha descrito neuroanatómica y funcionalmente como perteneciente a los ganglios basales, que a su vez, forman parte del Sistema Extrapiramidal cuya función es, principalmente, el control de los movimientos gruesos o de postura.

El estriado presenta homogeneidad histológica, predominando un cierto tipo celular, sin embargo funcionalmente es heterogéneo. Así mismo, se ha reportado que esta estructura se encuentra involucrada en procesos de aprendizaje y memoria, particularmente aquellas conductas en las que interviene fundamentalmente la actividad motora. Se ha descrito que en conductas de ingestión su participación puede deberse solamente a la actividad motora que es necesaria para la realización de estas conductas, sin otorgarle una participación importante en los procesos de aprendizaje visceral.

CAPITULO III

1. Sistema Límbico.

El concepto original de sistema límbico (del latín limbus, límite o frontera), fué propuesto por Paul Broca en 1878 tomando como referencia la idea de lóbulo límbico, que incluía diversas estructuras cerebrales como el giro parahipocampal, el giro cingulado y el giro subcalloso, incluyendo la corteza bajo la formación hipocampal, la cual es aún más primitiva morfológicamente. La formación hipocampal incluye al hipocampo, el giro dentado y el subículo.

Debido a que estas estructuras parecían tener una estrecha relación con las estructuras olfatorias primarias, se les consideró involucradas en procesos de olfacción, llamandosele por tanto rinencefalo, sin embargo, se encontró que el bulbo olfatorio no presentaba aferencias importantes a las estructuras del sistema límbico, motivo por el cual el término fué desechado (Pribram y Kruger, 1954).

James Papez en 1937 (Kupfermann, 1985), sugirió que el lóbulo límbico era el substrato anatómico para las emociones, proponiendo un circuito neural en el cual, los estímulos corticales llegan al hipotálamo por medio del giro cingulado de la formación hipocampal, esta última vía procesa la información en el hipocampo y proyecta hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo por medio del fornix. El hipotálamo provee información al giro cingulado por medio de la vía: cuerpos mamilares a los núcleos talámicos anteriores (haz

mamilo-talámico), y de estos núcleos hacia el giro cingulado. Los estudios posteriores han ampliado el concepto de sistema límbico, para incluir otras estructuras que se relacionan anatómicamente y funcionalmente, tales como otras regiones del hipocampo, el área septal, el núcleo accumbens, la amígdala, y áreas neocorticales como la corteza orbitofrontal (Kupfermann, 1985).

Existen datos morfológicos en estructuras del circuito límbico principal, en los que se demuestran que constituyen un sistema complejo organizado jerárquicamente, y es por tanto un sistema con principios intrínsecos importantes de organización. Las interacciones morfológicas entre los elementos de este sistema se obvian por la sucesiva degeneración transneuronal de las estructuras límbicas, después que se interrumpen sus interconexiones (Cowan y col., 1965).

La morfología comparada muestra que las estructuras del circuito límbico principal se desarrollan progresivamente a lo largo de la filogenia. En cada nivel filogenético, la corteza límbica y el hipocampo reciben conexiones de las áreas neocorticales superiores. Se ha demostrado que en primates, las conexiones se originan de las áreas frontales y la parte inferior del lóbulo temporal (Crosby y col., 1966; Hamilton, 1976).

Numerosos datos demuestran que la regulación visceral general y el control de las motivaciones y las emociones son formadas por mecanismos altamente complicados y diferenciados del hipotálamo y el complejo amigdalino. Las lesiones en las estructuras del

sistema límbico provocan deterioro en los procesos de memoria y aprendizaje en forma específica, dependiendo del sitio de lesión.

No se intenta decir que cualquier estructura cerebral tiene una sola y única función, sin embargo, también es igualmente imposible considerar al cerebro como un homogenado polifuncional, así como es menos probable relacionar alguna de sus estructuras con un papel primordial en funciones integradoras diversas y variadas específicas superiores, tales como el aprendizaje y la memoria (Kupfermann, 1985).

La amígdala, que se incluye dentro del sistema límbico, es una estructura subcortical localizada en la parte dorsomedial del lóbulo temporal y se continúa con el uncus del giro parahipocampal. La amígdala está compuesta de numerosos núcleos que se encuentran conectados recíprocamente con el hipotálamo, la formación hipocampal y el tálamo.

a) La Amígdala.

En mamíferos, la amígdala forma el ápice y las paredes rostromedial y rostradorsal del asta inferior del ventrículo lateral. Está parcialmente cubierta por la corteza periamígdaloide del giro hipocampal, e inmediatamente adyacente al hipocampo, y se encuentra más o menos unida con la cola del núcleo caudado y el putamen. También, se une con esta estructura la parte ventral del claustrum. La amígdala descansa en parte en las zonas basales de los hemisferios cerebrales.

En órdenes filogenéticamente más bajos, la amígdala se

presenta como una pequeña masa celular indiferenciada en la porción piriforme del telencéfalo, mientras que en reptiles se presenta como una masa gris discreta relacionada lateralmente con la corteza piriforme. En ranas, sapos y peces, la amígdala se divide en tres núcleos (Crosby y col., 1966).

En mamíferos se divide en una serie de núcleos, los cuales pueden separarse en dos grandes divisiones: Un grupo corticomedial y un grupo basolateral. El primer grupo de núcleos se considera filogenéticamente más antiguo que el segundo, el cual surge por la migración de células provenientes de la corteza piriforme. El núcleo central a veces forma una subdivisión separada del complejo amigdalóide, pero generalmente se incluye en el grupo corticomedial. También existen pequeñas masas celulares intercaladas entre los grupos mencionados (Richardson, 1973).

El grupo corticomedial puede subdividirse a su vez en una serie de núcleos: El área amigdalóide anterior; el núcleo o núcleos del tracto olfatorio lateral; el núcleo medial; el núcleo corticomedial, y el núcleo central. Este grupo de núcleos son los que se encuentran en la porción más próxima al núcleo caudado y al putamen (Carpenter, 1976).

Las subdivisiones del grupo basolateral son : Un núcleo amigdalino lateral; un núcleo basal, y un núcleo basal accesorio. Esta porción de la amígdala se continúa de una cubierta de materia gris del giro hipocámpal por estrechas bandas celulares y está conectada por fibras de asociación. Esta área puede

funcionar como una área de asociación, pero no presenta la laminación característica de la corteza verdadera, por lo que algunas veces se la he llamado "corteza vicaria", implicando que puede suplir o substituir a la corteza cerebral en ciertos aspectos funcionales.

1) Microanatomía de la amígdala

Dentro del complejo amígdalino podemos encontrar diversos tipos neuronales en contraste con la homogeneidad celular del estriado. Estas diferencias se han podido apreciar a distintos niveles y es precisamente por esto por lo cual a la amígdala se le han caracterizado varios núcleos (Carpenter, 1976).

En el grupo corticomédial, el área amígdalina anterior presenta una región de células dispersas, que representa una zona de transición situada entre el espacio perforado, la parte más caudodorsal de la sustancia innominada y el complejo amígdalino propiamente dicho. Intercaladas con estas células existen células y fibras del área paraolfatoria de Broca, alrededor de la superficie ventral del hemisferio, para ascender posteriormente hacia el núcleo lenticular y la amígdala. Estas células y fibras son conocidas como la banda diagonal de Broca y sus núcleos como las radiaciones olfatorias de Zuckerkandl (Crosby y col., 1962). En relación al área amígdalina anterior en su parte media, que conecta con el tracto olfatorio lateral, se presentan una o dos masas de neuronas que a la tinción son más notables, dispuestas linealmente que son conocidas como el núcleo o núcleos

del tracto olfatorio lateral. Dorsalmente a estos núcleos y cerca de la fisura entorrinal se presenta una masa redondeada de tamaño medio que contiene neuronas relativamente indiferenciadas que constituyen el núcleo medial. Por detrás del núcleo o núcleos del tracto olfatorio lateral y en forma ventral al núcleo medial se encuentra un grupo de neuronas que se tiñen fuertemente, y que presentan tipos modificados de células piramidales que forman el núcleo corticomedial. En la parte medial del complejo amigdalino rodeado medialmente por las partes corticomediales de este, lateral y ventralmente por la parte basolateral, se presenta el núcleo central, el cual es una masa redondeada de neuronas, algunas veces bien delimitada y en otras unida con los otros núcleos amigdalinos (Crosby y col., 1962).

Dentro del grupo basolateral, el núcleo lateral está constituido por neuronas de tamaño pequeño y medio, que forman una masa celular alargada. Este núcleo se presenta en la porción más lateral de la amígdala y en algunas partes no se aprecia una separación entre este y el claustrum. También, se conecta con la corteza por medio de células que representan la zona de transición corticoamigdalina. El núcleo basal se encuentra en la base del complejo amigdalino, medial y dorsomedial al núcleo lateral. Se divide en una parte lateral de células alargadas y una parte medial de células pequeñas. El núcleo basal está unido con la corteza por una zona de transición corticoamigdalina, la cual se continúa con la parte medial y posteriormente con la parte lateral del núcleo basal, y a través de estas porciones,

con el núcleo lateral. El núcleo basal accesorio se presenta dorsomedial al núcleo basal por una parte y por otra con los núcleos cortical y medial, de los cuales algunas veces no se presentan separaciones bien marcadas. Del mismo modo, este núcleo se encuentra unido con la corteza y la zona vecina del núcleo lateral. A lo largo de estas regiones de fusión, entre la superficie y el grupo basolateral del complejo amigdalino, se encuentran fibras de asociación que interrelacionan a la amígdala con la región piriforme y el giro hipocámpal (Crosby y col., 1962).

El bulbo olfatorio accesorio proyecta hacia el núcleo córticomedial amigdalino. Las regiones de la amígdala relacionadas con la función gustativa, o sea el núcleo central, también reciben proyecciones de la corteza olfatoria y neuronas de este núcleo proyectan sus axones hacia el complejo parabraquial y el núcleo solitario caudal, en forma similar al descrito para la neocorteza gustativa insular.

ii) Fisiología de la amígdala

Si se considera que en la amígdala se encuentra una gran relación con los tractos olfatorios, es evidente que existe una relación importante con la función olfativa.

Estimulando eléctricamente o por efecto de ablaciones en el complejo nuclear amigdalino, se ha producido una amplia variedad de cambios conductuales, viscerales, motores y endócrinos. Así, estimulando la parte medial en primates se presentan movimientos

de la cara y la mandíbula ipsilateralmente. También, se han encontrado diversos efectos viscerales entre los que pueden mencionarse cambios pupilares y piloerección, cambios en la temperatura y presión sanguínea, incremento en la motilidad del tubo digestivo, salivación y defecación, respuestas de vómito, y cambios en la respiración (Richardson, 1973).

Si se destruye el lóbulo temporal (corteza piriforme y amígdala) produce el estro en gatos hembra e hipersexualidad en machos. También, se han descrito conductas de miedo y rabia al estimular la amígdala, y se han producido respuestas de somnolencia, de indiferencia al medio, ceguera psíquica, anorexia, así como también sueño (Carpenter, 1976).

En el hombre, existe evidencia que involucra a la amígdala en el síndrome de Kluver-Bucy (Richardson, 1973).

En el grupo de núcleos basolaterales, se presentan evidencias de que puede reforzar la actividad cortical para mantener al organismo despierto y asociarlo con su ambiente. Se ha dicho también que la estimulación de la amígdala produce un incremento en la actividad pituitario-adrenocortical, y se ha encontrado que existen proyecciones de estímulos hacia el núcleo lateral de la amígdala por medio de la estimulación del vago (Kupfermann, 1985).

Como puede observarse, la amígdala se encuentra relacionada con una amplia gama de funciones y conductas, por lo cual no puede considerarse que esté relacionada con una sola y única función, y por lo tanto parece ser una de las estructuras

cerebrales más importantes.

iii) Neurotransmisores de la Amígdala.

Numerosos estudios utilizando técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas han revelado una gran complejidad en cuanto a los neurotransmisores que se encuentran en la amígdala (Shiosaka y col., 1982).

Dentro de los neurotransmisores que se han reportado en la amígdala se encuentran, la acetilcolina, distintos aminoácidos, monoaminas y péptidos de diversa índole. Algunos autores han descrito un sistema neuronal en la amígdala, utilizando la acetilcolinesterasa, pero no se han demostrado cuerpos neuronales que se tiñan intensamente, sin embargo, se han identificado islotes de neuronas con acetilcolinesterasa que se tiñen débilmente, formando masas intercaladas en los núcleos lateral y basolateral (Ben-Ari y col., 1977; Jacobowitz y col., 1974).

En estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado un plexo denso de fibras que contienen colinacetiltransferasa en los núcleos lateral y basolateral, y por último, no se han encontrado neuronas colinérgicas en el complejo amigdalino (Kimura y col., 1981).

Con respecto a las monoaminas, se han encontrado en la amígdala: Catecolaminas, serotonina e histamina. Las catecolaminas se han estudiado por métodos de histofluorescencia y, se ha reportado que en la amígdala no se presentan cuerpos neuronales con catecolaminas, pero sí se encuentran numerosas

terminales que se localizan principalmente en el núcleo central. Fallon y col. (1978), han sugerido que las terminales que contienen norepinefrina se originan en el locus coeruleus, mientras que las neuronas que presentan dopamina se encuentran situadas en el área ventral tegmental.

La serotonina (5-HT), también ha sido estudiada por métodos de histofluorescencia, y se han encontrado altas densidades de terminales con serotonina en los núcleos basal, lateral y medial (Steinbusch, 1981), mientras que utilizando técnicas bioquímicas y de autorradiografía, se ha descrito que estas células se originan en el núcleo del Raphé, particularmente en la porción dorsal (Azmitia y Segal, 1978). Por último, la existencia de histamina en el SNC ha sido descrita bioquímicamente, pero no se conoce su distribución regional. Ben-Ari y col. (1978), han sugerido la presencia de una vía histaminérgica amigdalopetal a través de la estria terminalis.

Los aminoácidos descritos en la amígdala son diversos, entre los que se encuentran; el ácido gama amino-butírico (GABA), ácido aspártico, glicina, ácido glutámico y la taurina. La distribución del GABA ha sido estudiada por inmunohistoquímica y se ha demostrado la existencia de terminales neuronales con GABA sin encontrar los cuerpos celulares (Perez de la Mora y col., 1981), sin embargo, Le Gal y col. (1978), sugirieron la existencia de neuronas con GABA en el complejo amigdalino. De los aminoácidos es notable el alto contenido de ácido glutámico en la amígdala, particularmente en el núcleo central (Defeudis y Mandel, 1981).

Por otra parte, son numerosos los péptidos que han sido nombrados como posibles neurotransmisores en la amígdala, entre los que se encuentran: La somatostatina, tetradecapéptido responsable de la inhibición en la liberación de la hormona del crecimiento de la hipófisis anterior. Con este péptido se encuentran neuronas y fibras en la mayoría de los núcleos amigdalinos, principalmente en el central y el medial (Bennett-Clarke y col., 1980). El undecapéptido sustancia P se ha estudiado por radioinmunoensayo e inmunohistoquímica, y se han localizado un gran número de neuronas con este péptido en la amígdala, principalmente en los núcleos central y medial (Brownstein y col., 1976). El tridecapéptido neurotensina se ha encontrado en un gran número de células en los núcleos central y centromedial, y menos numerosas en los núcleos medial y basomedial (Kobayashi y col., 1977).

Los pentapéptidos endógenos conocidos como encefalinas, met y leu encefalinas, se encuentran también en un gran número de células en la amígdala, principalmente en el núcleo central, y en menor grado en los núcleos medial y lateral. También se encuentran fibras con encefalinas en estos núcleos (Finley y col., 1981).

El octapéptido colecistocinina (CCK-B), se ha encontrado distribuido en el cerebro principalmente en el hipocampo, la corteza cerebral, la amígdala, el diencefalo y el área ventral tegmental. En la amígdala se localiza en el núcleo lateral y parcialmente en los núcleos central y basolateral (Innis y col.,

1979).

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), se encuentra en forma importante en la corteza cerebral, mientras que en la amígdala existen un gran número de neuronas en los núcleos medial, central y lateral, y algunas células en el basomedial. El núcleo central es en donde se presenta una mayor densidad de fibras (Roberts y col., 1980).

La vasopresina y la oxitocina son hormonas neurohipofisiarias de las que se ha encontrado un gran número de fibras con ellas, en la mayoría de los núcleos de la amígdala (Buijs, 1978).

iv) La Amígdala en procesos de aprendizaje y memoria.

A la amígdala se le han atribuido un considerable número de funciones en el aprendizaje y memoria, por lo que su estudio ha cobrado gran importancia.

Kornhuber en 1973, propuso un modelo en el cual suponía que las estructuras del sistema límbico seleccionaban de alguna manera los estímulos entrantes, localizados en el almacén para la memoria a corto plazo, y eran tomados para almacenarse en la memoria a largo plazo. Las principales estructuras del sistema límbico involucradas en estos procesos estaban constituidas por: la porción anterior del tálamo, el giro cingulado, la formación hipocámpal, la amígdala y los cuerpos mamilares, formando una "unidad de selección del sistema límbico". Este autor suponía que esta unidad de selección recibía información sensorial preprocesada de la corteza, e información de motivaciones, provenientes de otras áreas del cerebro, transfiriendo la información para ser almacenada, por medio del núcleo talámico mediodorsal y la corteza prefrontal, hacia las áreas corticales de asociación. Posteriormente se propone que el proceso de selección ocurre cuando la información preprocesada es enviada a una o varias estructuras del sistema límbico a partir de la corteza. Los eventos que son más fácilmente enviados de regreso hacia la corteza para ser almacenados en la memoria a largo plazo son aquellos que: Influyen en forma similar a un gran número de estructuras del sistema límbico; si estructuras individuales envían la información recibida en adición a

eventos emocionales apropiados, por lo menos en primates; y también si la información transmitida puede ser sincronizada con la actividad cortical relacionada con el evento (Sarter y Markowitsch, 1985). También han sido descritos los canales por los cuales es factible el flujo de esta información (Robertson, y col., 1980).

El complejo amigdalino es una de las principales estructuras del sistema límbico. Se encuentra formada por diversos núcleos, y se conoce hasta cierto punto las conexiones entre los núcleos, y entre estos y otras estructuras cerebrales. Sin embargo, la dificultad para manipular núcleos individuales de la amígdala y relacionarlos con funciones específicas, ha hecho que generalmente se trabaje con la amígdala considerandola como una estructura solamente y no tomando en cuenta a cada uno de los núcleos que la componen. Esta tendencia probablemente ha impedido que se detecten relaciones estructura-función entre núcleos individuales y actos conductuales específicos, encontrandose incluso resultados controvertidos dentro de la psicología fisiológica (Sarter y Markowitsch, 1985).

Se han propuesto tres razones para estudiar las funciones de la amígdala en procesos de aprendizaje y memoria. La primera es que se encontró una relación entre esta estructura y conductas de aversión o prevención (King, 1958), la segunda es que la estimulación eléctrica de la amígdala en forma posterior a una prueba, afecta la consolidación de la memoria (Gold, y col., 1975), y la tercera proviene de reportes en humanos quienes

después de remociones quirúrgicas del hipocampo y la amígdala, presentaban amnesia severa (Andersen, 1978; Penfield y Milner, 1958).

Durante mucho tiempo se han atribuido a la amígdala funciones somatosensoriales, viscerales, olfativas y emocionales (Chapman y col., 1954), y también se han presentado evidencias para involucrar a la amígdala en la ingesta de alimento, y conductas de defensa y sexuales (Fonberg, 1968).

En 1972, Kaada recopiló una lista de las probables funciones en la que podría encontrarse involucrada la amígdala o algún núcleo particular del complejo amígdaloide. Dentro de estas funciones se encuentran, reacciones de orientación y de alerta, mecanismos de sueño, el vuelo, defensa y ataque de un depredador, respuestas cardiovasculares, respiratorias y pupilares, cambios en el sistema adrenocortical, y en la adquisición y retención de diversos tipos de conductas de aversión, así como en actividades sexuales y de alimentación.

Las actividades sexuales y de alimentación se relacionaron con el núcleo córticomedia, la parte adyacente del núcleo basal y el área amígdaloide anterior; las reacciones de vuelo y defensa se relacionaron con la parte dorsal del complejo amígdaloide; y la parte ventral de la amígdala, en particular la porción lateral se encontró relacionada con el vuelo, defensa, respuestas adrenocorticales y cardiovasculares, y conductas de alimentación y apareamiento. Sin embargo, los mecanismos de aprendizaje y memoria no se delinearon específicamente (Kaada, 1972).

Poco tiempo después, se publicó un trabajo (Richardson, 1973), en donde se consideraba al complejo amigdalino como una sola estructura, dando menos énfasis a las funciones de cada uno de los núcleos que lo forman. En esta revisión se consideraron un gran número de reportes en los que se relacionaban lesiones de la amígdala y la adquisición o retención de tareas aprendidas. Generalmente se encontró que las lesiones en la amígdala deterioran la ejecución en tareas de discriminación específica y problemas de aprendizaje. También, se propone que la amígdala tiene una función básica en la integración de cambios en contingencias de reforzamiento dentro de nuevos patrones de conducta, es decir que si la respuesta correcta depende de la alteración de respuestas anteriormente aprendidas, la amigdalectomía hace que los animales presenten dificultades para adquirir nuevas conductas.

De acuerdo con diversos estudios con estimulación eléctrica, y con la inyección de agentes neuroquímicos, se ha demostrado que la actividad inducida de la amígdala, altera la actividad neuronal de otras regiones cerebrales como el hipocampo, modificando indirectamente la consolidación de la memoria produciendo por tanto amnesia retrógrada (Gold y col., 1975; McDonough y Kesner, 1971).

A pesar de recientes descubrimientos congruentes entre los efectos de un daño en estructuras del sistema límbico, en el humano y en otras especies, el papel específico de la amígdala en procesos de memoria permanece aún incierto (Sarter y Markowitsch,

1985).

Richardson en 1973, concluye que la función básica de la amígdala está involucrada con la adaptación conductual exitosa de aspectos emocionales positivos y negativos de diversas contingencias reforzadas, ejerciendo esta influencia por medio de sus conexiones con centros hipotalámicos para los mecanismos emocionales y de homeostasis. Sin embargo, después de revisar como se encuentra involucrada la amígdala en diversas funciones, concluye que la amígdala juega un papel importante en el procesamiento de estímulos incondicionados externos, y en la asociación de señales o signos primarios con el reforzador. Esta última función implica, que la amígdala solamente afecta el procesamiento de aquellas señales o estímulos que controlan en forma más intensa la ejecución de una tarea (Cormier, 1981).

Una de las técnicas más utilizadas para conocer el papel que tiene la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria es el de lesionar la estructura, ya sea electrolíticamente o por ondas de radiofrecuencia. Existe una gran diversidad de reportes en los que se consideran lesiones de la estructura completa, o bien, de algunos núcleos en particular.

Generalmente se ha encontrado que las lesiones de la estructura completa deterioran de alguna manera, la ejecución de una respuesta en diversos esquemas de reforzamiento, utilizando diferentes magnitudes de reforzamiento, diferentes retardos en el reforzamiento, y diversas probabilidades de que cierta conducta sea o no reforzada (Ansel, 1962)

También, se ha encontrado que se puede inducir una incapacidad para inhibir respuestas no reforzadas o bien inducir insensibilidad hacia eventos no reforzados (Goddard, 1964; Freeman y Kramarcy, 1974).

Los déficits en el aprendizaje o en la retención de respuestas de aversión son interpretados generalmente como cambios emocionales, pérdida del miedo, o fallas cognoscitivas como el control interno del intervalo de tiempo entre la señal y el estímulo incondicionado (Masterson y Crawford, 1982).

En la mayoría de los estudios en que se considera una lesión total de la amígdala, se encuentra que existe un deterioro en la adquisición o el reaprendizaje de una tarea de prevención (Bush y col., 1973), mientras que considerando solamente lesiones en algunos núcleos amígdaloídes, se ha encontrado lo siguiente: si se afecta el núcleo basolateral, el núcleo central y la corteza adyacente, se presenta un deterioro en la ejecución de la respuesta (Coover y col., 1973); pero si se lesiona el núcleo medial, se facilita la adquisición en el aprendizaje (Kemble y Davis, 1981).

El efecto de "pérdida del miedo" tal vez sólo pueda ser atribuido a lesiones del núcleo central amígdaloíde (Werka y col., 1978).

En cuanto al paradigma de prevención pasiva se ha encontrado que, animales con lesiones totales de la amígdala presentan un deterioro en la ejecución de esta tarea (Liang y col., 1982; McIntyre y Stein, 1973).

Las lesiones en los núcleos basolateral y central de la amígdala, producen consistentemente un deterioro en esta conducta de prevención (Coover y col., 1973; Grossman y col., 1975), mientras que las lesiones en el núcleo córticomedial inducen solamente un déficit menor, o no existe ningún efecto (Kemble y Tapp, 1968).

En estudios de condicionamiento de aversión a los sabores, se ha reportado en numerosas ocasiones que la amígdala desempeña un papel importante en este tipo de condicionamiento. Esto puede ser debido a que la amígdala está involucrada en conductas de alimentación o bien, a la función que se piensa tienen las hormonas adrenocorticotrópicas en el aprendizaje de aversión a los sabores (Gaston, 1978), pues se piensa que la liberación de ACTH está regulada parcialmente por la actividad de la amígdala (Allen y Allen, 1975), y debido a que el cloruro de litio, que es el compuesto más utilizado para producir un malestar gastrointestinal, eleva los niveles de corticosterona en el plasma (Smotherman y col., 1976).

Se ha descrito que las ratas con lesiones en la amígdala presentan deficiencias en asociar un sabor determinado con un malestar interno (Burt y Smotherman, 1980; McGowan y col., 1972).

Las lesiones en los núcleos lateral y basolateral de la amígdala, impiden de alguna manera la aversión a los sabores (Lasiter, 1982; Schoenfeld y Hamilton, 1981). Sin embargo, la lesión unilateral del núcleo basolateral no interfiere con la

adquisición o el recuerdo en este condicionamiento de aversión (Buresova, 1978).

Se ha sugerido que la parte posterior del núcleo basolateral es la estructura anatómica más involucrada en el condicionamiento aversivo a los sabores (Schoenfeld y Hamilton, 1981), sin embargo, existen otros estudios que sugieren al área amigdalina córticomedial (Elkins, 1980).

El deterioro en este tipo de condicionamiento, en animales con lesiones en la amígdala, parece ser que es debido a que son incapaces de inhibir respuestas que dependen de la información dada por señales internas (Sarter y Markowitsch, 1985).

Por último, inyectando compuestos neuroquímicos directamente en la amígdala, se ha encontrado que el sistema adrenérgico de esta estructura, está involucrado en la formación de la memoria a largo plazo (Ellis y Kesner, 1983), así como en la inducción de amnesia cuando se inyectan inhibidores de la síntesis de proteínas o anestésicos locales (Berman y col., 1978; Bermúdez-Rattoni y col., 1983).

Así mismo, Bermúdez-Rattoni y col. (1982), reportaron que la aplicación de novocaina en la amígdala, utilizada como anestésico local, en experimentos de potenciación del olor por el gusto, mantiene la aversión al gusto pero se encuentra un deterioro en la aversión al olor y, también se registra un deterioro en la aversión al olor cuando se presenta este estímulo olfatorio sólo, pareado con un efecto tóxico. Esto puede explicarse considerando que la actividad de las neuronas en la amígdala, no es eliminada

completamente por la aplicación del fármaco, a diferencia de lo obtenido mediante lesiones electrolíticas.

En este sentido, se ha reportado que las lesiones electrolíticas de la amígdala interfieren en el aprendizaje de aversión a los estímulos olor y gusto, suprimiendo a su vez el efecto de neofobia, sugiriendo que es necesaria la integridad de la estructura para que se produzca el condicionamiento. Sin embargo, con lesiones de ciertos núcleos o grupos de núcleos amígdalinos, existe controversia en cuanto a si algunos de ellos son necesarios o no para llevar a cabo el aprendizaje, pero en ambos casos se considera importante la integridad anatómica y funcional de la amígdala en el CAS (Bermúdez-Rattoni y col., 1986).

2. Resumen.

La amígdala es una estructura cerebral subcortical localizada en el lóbulo temporal, considerándose como parte del Sistema Límbico, por sus conexiones y su participación en el aprendizaje y en el control de las emociones. Esta estructura presenta una heterogeneidad histológica con base en la cual se han caracterizado sus diferentes núcleos, a los cuales se les han atribuido funciones específicas. La porción lateral y basolateral de la amígdala es la que más se ha asociado con conductas de alimentación, aunque existen evidencias contradictorias en este sentido. Sin embargo, la lesión total de la estructura, impide el CAS así como el fenómeno de potenciación, considerando que es

necesaria su integridad anatómica y funcional para que se lleven a cabo los procesos de aprendizaje y memoria en este condicionamiento. Por otra parte, se considera que el papel que desempeña la amígdala en estos procesos, está ligada posiblemente a la función de comunicación química de ciertas hormonas involucradas en las conductas de ingestión.

CAPITULO IV

1. Objetivos experimentales.

Los datos obtenidos en los experimentos que se presentan en este estudio, son parte de un proyecto de investigación en el cual se pretende conocer el papel que diversas estructuras cerebrales tienen en los procesos de aprendizaje y memoria.

El propósito de los presentes experimentos es el de conocer como se encuentran involucrados el núcleo caudado y la amígdala en procesos de aprendizaje y memoria en el modelo propuesto por García y col. (1982; 1985), de la aversión a los sabores y, en consecuencia, de la potenciación sinérgica del olor por el gusto.

En este proyecto se pretende diferenciar a estas dos estructuras como involucradas en dos diferentes sistemas de defensa; uno interno o visceral, y otro externo o exteroceptivo. El Sistema Límbico y en particular la amígdala, podría estar más relacionada con el sistema de defensa interno y a su vez el Sistema Extrapirámido, en particular el Núcleo Caudado o Estriado, podría estar relacionado con el sistema de defensa externo. Esto se realizó utilizando los condicionamientos de potenciación del olor por el gusto, de aversión al gusto y al olor por irritación gástrica, así como el de aversión al olor por choque eléctrico, y el paradigma de prevención pasiva, con lo que se consideró diversas situaciones de aprendizaje en las que intervienen ambos sistemas de defensa.

2. Método General.

a) Sujetos.

Para todos los experimentos se utilizaron ratas macho (*Rattus norvegicus*) de la variedad Wistar, con pesos promedio entre 250 a 350 gramos al inicio de cada experimento, provenientes del bioterio del Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Los animales fueron alojados en cajas individuales de acrílico de 30x20x15 cm y mantenidos dentro de un cuarto en el laboratorio con periodos luz-obscuridad 12:12 hrs, y con temperatura constante (22 a 24 grados centígrados), por espacio de 1 a 2 semanas previas a cualquier manipulación experimental.

b) Procedimiento quirúrgico.

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (40 mg/Kg de peso) por vía intraperitoneal. Una vez que se comprobó que el animal estaba bajo el efecto del anestésico, se afeitó la cabeza y se procedió a colocarlo en un aparato estereotáxico (Kopf mod. 900), de la siguiente manera: Se introduce el meato auditivo en uno de los "lápices", el cual se encuentra fijo al aparato, y posteriormente se coloca el otro "lápiz" en el meato contrario, asegurándose que quede fijo para evitar cualquier movimiento. Después es colocada una barra cuya finalidad es sostener los incisivos del animal, y a su vez, mantener el craneo en un ángulo determinado. Esta barra debe encontrarse 5 mm por arriba del centro de los "lápices" para los oídos. Una vez

montado y fijo el sujeto en el aparato, se realizó una incisión en la piel del cráneo, separándola y junto con ella el periostio, para dejar al descubierto las suturas craneales. El punto Bregma se consideró como el punto de intersección de las suturas de los huesos frontales y parietales, y se utilizó como referencia en las coordenadas estereotáxicas. Las coordenadas utilizadas para la lesión del núcleo caudado en su región anterodorsal fueron: Antero-Posterior, +0.5 mm; Lateral, +3.5 mm y Vertical, -4.5 mm, y las usadas para la lesión de la amígdala fueron: Antero-Posterior, -2.5 mm; Lateral, +5.0 mm y Vertical, -8.0 mm, (Paxinos & Watson, 1982). Después de localizado el punto Bregma se desplazó el electrodo hacia las coordenadas indicadas, dependiendo del sitio de lesión, tanto en la dirección Antero-Posterior como en la Lateral, y se marcó el sitio por el cual debía atravesar al cráneo el electrodo. Se procedió a trepanar el cráneo en los sitios marcados, teniendo cuidado de no dañar al cerebro. Se hizo a un lado la duramadre para no afectar el seno venoso, y se dejó al descubierto la corteza cerebral. La coordenada vertical se consideró a partir de la superficie del cerebro. Una vez hecho lo anterior se procedió a introducir los electrodos de acero inoxidable, provistos de un recubrimiento aislante, con un espacio libre de 1 mm a partir de la punta, dentro del tejido cerebral hasta las coordenadas indicadas para cada estructura. Cuando se comprobó la posición del electrodo, se conectó este polo a una fuente de poder de corriente directa, y el otro polo en el músculo descubierto en el

craneo, haciendo pasar una corriente de 1 miliamper durante un minuto, produciendo una lesión electrolítica en las estructuras cerebrales. El procedimiento de lesión se utilizó en ambos hemisferios cerebrales con la intención de obtener lesiones bilaterales. Después de realizadas las lesiones se procedió a desinfectar el cráneo y suturar la piel del animal. Se retiró al sujeto del aparato estereotáxico, dejándolo en su propia caja con libre acceso a agua y comida para su recuperación después de la cirugía, por espacio de una semana aproximadamente antes del entrenamiento a que fueron sometidos, dependiendo del experimento.

c) Procedimiento de entrenamiento.

24 horas previas al inicio de los experimentos, se pesó a los animales y se privaron de agua, manteniéndolos al 80 % de su peso corporal a lo largo del experimento.

El entrenamiento y prueba de los sujetos privados de agua, se realizó en cajas de acrílico de 30x20x15 cms con dos placas metálicas formando el piso, y con un orificio de 2 cms de diámetro por el cual se permitió el acceso diariamente durante 5 minutos a un bebedero metálico con agua destilada. El número de contactos al bebedero se registraron cuando el animal cerraba un circuito y los pulsos formados eran transmitidos a una microcomputadora APPLE IIe, donde eran almacenados en discos los datos de identificación y de contactos al bebedero para cada sujeto. Estas cajas de registro se encontraban dispuestas dentro

de otras cajas con un ruido de fondo, para evitar la distracción de los animales. Después de la sesión de entrenamiento se les proporcionaba agua adicional durante 15 minutos. Este entrenamiento se realizó durante 10 días aproximadamente, hasta alcanzar un registro estable de consumo de agua, considerándose esto como una línea base de ingesta de agua (L.B.). Una vez alcanzada esta, se les presentó un estímulo gustativo, Sacarina al 0.1% o un estímulo odorífero, esencia de almendra, o ambos al mismo tiempo, dependiendo del experimento, en lo que se consideró la sesión de adquisición del aprendizaje de aversión (ADQ). La sacarina se presentó disuelta en agua destilada en el bebedero, mientras que la esencia de almendra se colocó en un tapón de plástico provisto de papel filtro, alrededor del bebedero. Media hora después de haber iniciado el registro se procedió a inyectar por vía intragástrica por medio de una sonda, Cloruro de Litio (LiCl) 0.15 M (190 mg/Kg de peso), provocando un malestar gástrico (Irritación gástrica, IG). Después de tres días en los que solamente se les presentó a los sujetos agua destilada hasta alcanzar su propia línea base, se realizó la primera prueba presentando los estímulos correspondientes al experimento, pero sin la irritación gástrica. En el experimento de potenciación los estímulos se presentaron en forma contrabalanceada y alternada. En total se realizaron tres pruebas por grupo de animales para cada uno de los experimentos, en lo que se consideró un periodo de extinción.

d) Procedimiento histológico.

Una vez terminados los experimentos, a los animales se les administró una sobredosis de anestesia (pentobarbital sódico), y se les perfundió intracardialmente con solución salina isotónica, y posteriormente con formalina al 10 %. Los cerebros fueron extraídos del cráneo, cuidando de no dañarlos, guardándose en frascos con formalina al 10 % por lo menos durante dos días, después de los cuales se hicieron cortes coronales seriados del cerebro de aproximadamente 80 μ m de grosor, utilizando un microtomo de congelación. Los cortes fueron montados en portaobjetos y se tiñeron utilizando la técnica de Kluver-Barrera. Después de teñidos los cortes se procedió a la localización del sitio de lesión por medio de su observación al microscopio.

EXPERIMENTO I. EFECTO DE LESIONES EN EL NUCLEO CAUDADO Y AMIGDALA EN LA POTENCIACION SINERGISTA DEL OLOR POR EL GUSTO.

En experimentos previos se ha encontrado que las lesiones temporales o permanentes de la amígdala, interrumpen la aversión condicionada a los sabores, así como la potenciación del olor por el gusto. Sin embargo, no existen reportes relacionando al núcleo caudado o estriado en este proceso de aprendizaje.

Materiales y Métodos. En este experimento se utilizaron 25 ratas divididas en tres grupos. El primer grupo con lesiones bilaterales en el núcleo caudado (NC, n=9), el segundo grupo con lesiones bilaterales en la amígdala (AMX, n=8), y el tercer grupo sin lesionar utilizado como control (CUN, n=8).

Los animales se entrenaron a beber en las cajas de registro como ha sido descrito anteriormente, y durante la sesión de adquisición se presentó el compuesto olor-gusto (esencia de almendra-sacarina), seguida media hora después por una irritación gástrica (IG) con LiCl 0.15 M. Se realizaron tres pruebas con cada estímulo (olor y gusto) por separado para cada sujeto en forma alternada y contrabalanceada, hasta considerar extinguida la aversión para ambos estímulos.

Resultados Histológicos. Es importante mencionar que todos los animales fueron lesionados utilizando los mismos parámetros, por lo tanto las lesiones encontradas por medio del examen histológico para cada uno de los animales utilizados en todos los experimentos (NC, n total= 34 animales; AMX, n total= 32

animales), resultaron en gran parte similares.

Las lesiones tanto del estriado como de la amígdala se consideraron como pequeñas y localizadas, particularmente en la porción anterodorsal del estriado, y en la porción centromedial y lateral de la amígdala, incluyendo a los núcleos central, lateral, medial y basolateral. (ver figura 3 y 4).

También, es preciso mencionar que el número de sujetos que se reportan para cada experimento (n), son los que sobrevivieron hasta el final de cada uno de ellos para su examen histológico, y después de este, que presentaron las características de lesión, es decir lesiones bilaterales y con suficiente área dañada, que se consideraron apropiadas para ser tomados en cuenta en el análisis estadístico, de cada uno de los experimentos.

Una vez concluidos cada uno de los experimentos que aquí se presentan, se analizaron estadísticamente los datos utilizando una prueba de análisis de varianza, la prueba F, para conocer diferencias entre grupos en general, para cada una de las sesiones de adquisición del aprendizaje y de prueba. También, se realizaron pruebas de t para determinar entre que grupos en particular se presentaron diferencias. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un valor de probabilidad asociada de $p < 0.05$, a dos colas.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la figura 5 se presentan los porcentajes promedio de contactos al bebedero, con respecto a la línea base de ingesta de

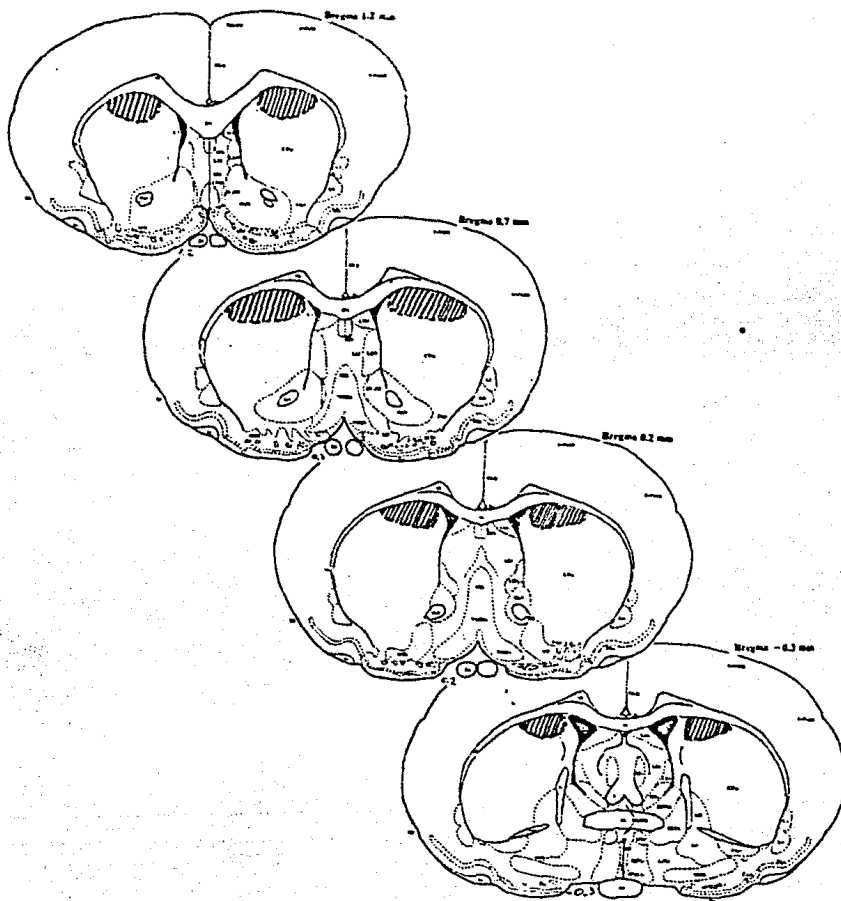


Figura 3. Representación esquemática de lesiones electrolíticas realizadas en el Núcleo Caudado anterodorsal.

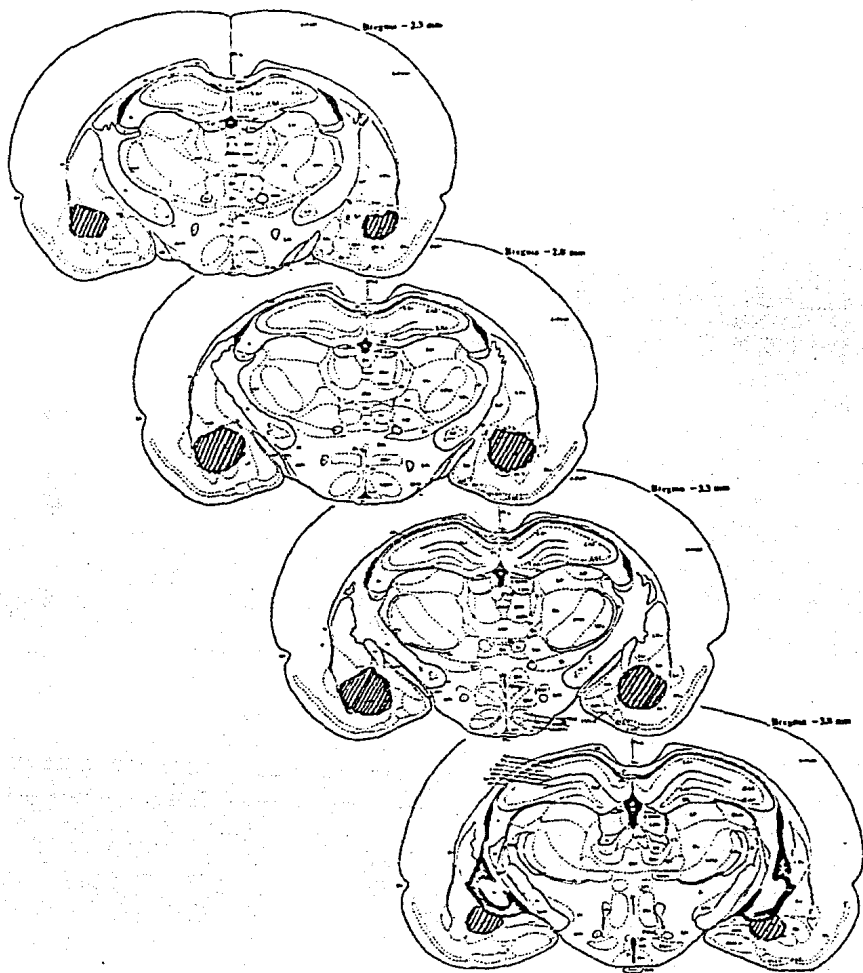


Figura 4. Representación esquemática de lesiones electrolíticas realizadas en la amígdala.

agua, para cada uno de los tres grupos en el experimento de potenciación (Experimento I), cuando se probó a los animales presentándoles únicamente gusto como EC. Así, en esta gráfica se observa que en la sesión de adquisición, el grupo CON no presenta neofobia a los estímulos presentados, es decir su ingesta se mantiene cercana a su L.B. (94.1 %), al igual que en el grupo AMX cuya ingesta fue de 94.4 % de L.B. Sin embargo, el grupo NC sí presenta una neofobia de aproximadamente el 25.0 % de L.B., aunque no se encontró diferencia significativa entre los grupos en prueba de F ($F(2,19) = 1.24, p = 0.312$). Sin embargo, en prueba de t se encontró diferencia entre los grupos CON y NC ($t = 2.769, p < 0.05$) (ver tabla 1).

Durante la primera prueba con gusto, el grupo CON presentó un decremento en la ingesta de agua del 75.7 % de su L.B., mientras que para el grupo NC fue de 40.8 %, y de sólo 11.8 % para el grupo AMX, encontrándose diferencias entre los grupos. ($F(2,23) = 4.44, p = 0.023$). Únicamente los grupos CON y NC mostraron aversión al gusto. En prueba de t se encontraron diferencias significativa entre los grupos CON y AMX ($t = 3.814, p < 0.05$) (ver tabla 1).

En la segunda prueba de extinción, el grupo CON aún presentó un decremento en su ingesta de agua del 43.1 % de su L.B., encontrándose un decremento también en la ingesta para el grupo NC del 25.1 % y de sólo 4.9 % para el grupo AMX, encontrándose aún diferencias entre ellos ($F(2,23) = 2.01, p = 0.157$). En prueba de t se encontró diferencia sólo entre los grupos CON y AMX

($t= 2.473$, $p< 0.05$).

En la tercera prueba el grupo CON presentó un decremento en su ingesta de 30.5 % de su L.B., encontrándose un decremento en la ingesta del grupo NC de 19.9 % y de sólo 0.2 % para el grupo AMX, no encontrándose diferencia entre ellos ($F(2,21)= 1.28$, $p= 0.300$). En prueba de t no se encontró diferencia entre ninguno de los grupos, por lo que se consideró la aversión extinta.

En la figura 6 se presentan los porcentajes de contactos al bebedero con respecto a la línea base, cuando se presentó olor como EC en el experimento de potenciación (Experimento I).

La sesión de adquisición corresponde a la miosa que se presenta en la figura 5.

Durante la primera prueba de olor el grupo CON presentó un decremento en la ingesta de agua del 50.6 % de su L.B., presentándose de esta manera una aversión al estímulo. El grupo NC disminuyó su ingesta en un 55.1 % de su L.B., presentando también aversión. La ingesta del grupo AMX disminuyó en un 16.1 % de su L.B., que no representa aversión al olor. En prueba de F , se encontró diferencia significativa entre los tres grupos ($F(2,24)= 3.825$, $p= 0.036$). En prueba de t se presentaron diferencias entre los grupos CON y AMX ($t= 2.430$, $p< 0.05$), así como entre los grupos NC y AMX ($t= 2.515$, $p< 0.05$) (ver tabla 2).

En la segunda prueba el grupo CON presentó un decremento en su ingesta del 23.2 % de su L.B. Para el grupo NC se presentó un decremento del 31.7 %, mientras que para el grupo AMX se presentó un decremento en la ingesta de sólo 1.3 %, no encontrándose

POTENCIACION - PRUEBA DE GUSTO

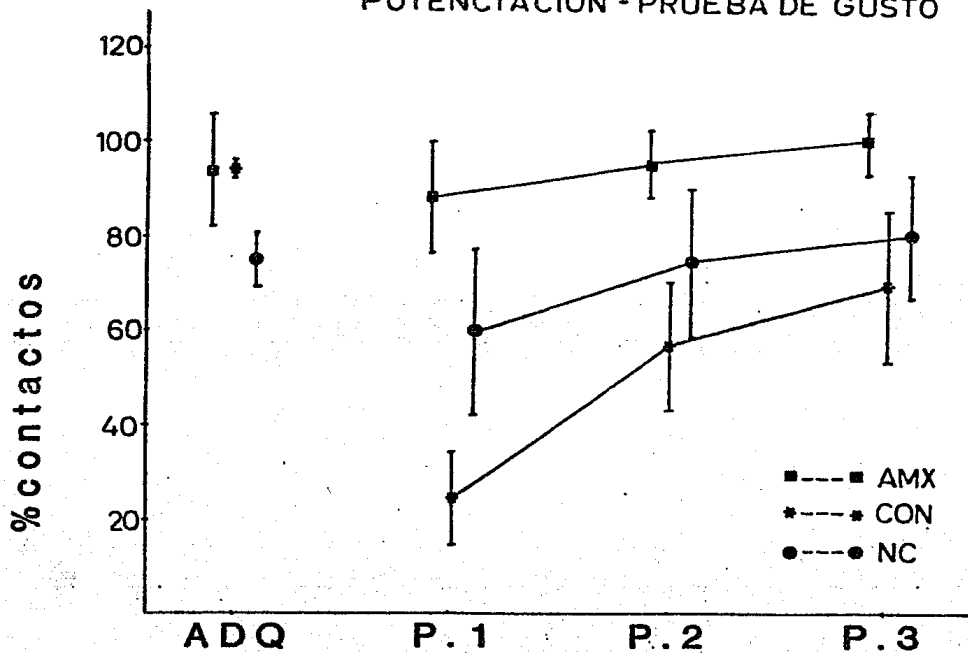


Figura 5. Gráfica que representa los porcentajes de contactos al bebedero para cada grupo, en prueba de gusto, durante las sesiones de adquisición (ADQ), y tres pruebas de extinción (P.1, P.2 y P.3), en el Experimento I. CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g. de l.	t calculada	t tablas	Probabilidad
ADQUISICION		F(2,19) = 1.24		p = 0.312
CON-NC	10	2.769	2.235	p < 0.05
CON-AMX	8	0.017	2.315	NS
NC-AMX	15	1.378	2.135	NS
PRUEBA-1 GUSTO		F(2,23) = 4.44		p = 0.023
CON-NC	14	1.574	2.145	NS
CON-AMX	13	3.814	2.165	p < 0.05
NC-AMX	15	1.305	2.135	NS
PRUEBA-2 GUSTO		F(2,23) = 2.01		p = 0.157
CON-NC	14	0.832	2.145	NS
CON-AMX	13	2.473	2.165	p < 0.05
NC-AMX	13	1.195	2.165	NS
PRUEBA-3 GUSTO		F(2,21) = 1.28		p = 0.300
CON-NC	13	0.494	2.165	NS
CON-AMX	10	1.708	2.235	NS
NC-AMX	12	1.226	2.185	NS

TABLA 1. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, durante las pruebas de gusto en el experimento de potenciación (Experimento I). NS= No significativa

POTENCIACION - PRUEBA DE OLOR

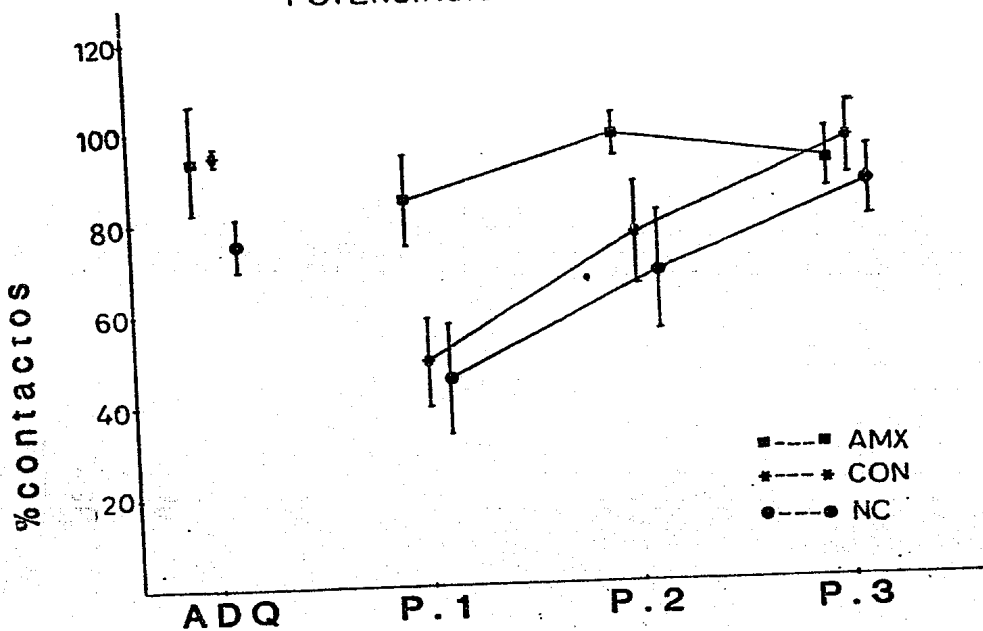


Figura 6. Gráfica que representa los porcentajes de contactos al bebedero para cada grupo, en prueba de olor, durante las sesiones de adquisición (ADQ), y tres pruebas de extinción (P.1, P.2 y P.3) en el Experimento I. CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g. de 1.	t calculada	t tablas	Probabilidad
PRUEBA-1 OLOR		F(2,24)= 3.825		p= 0.036
CON-NC	15	0.275	2.135	NS
CON-AMX	14	2.430	2.145	p< 0.05
NC-AMX	15	2.515	2.135	p< 0.05
PRUEBA-2 OLOR		F(2,24)= 1.971		p= 0.161
CON-NC	15	0.416	2.135	NS
CON-AMX	11	1.750	2.205	NS
NC-AMX	11	2.061	2.205	NS
PRUEBA-3 OLOR		F(2,24)= 0.370		p= 0.698
CON-NC	15	0.806	2.135	NS
CON-AMX	14	0.349	2.145	NS
NC-AMX	15	0.522	2.135	NS

TABLA 2. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, durante las pruebas de olor en el experimento de potenciación (Experimento I). NS= No significativa

diferencias entre los grupos ($F(2,24) = 1.971$, $p = 0.161$). En la prueba de t tampoco se encontraron diferencias entre los grupos, aunque la mayor diferencia se encontró entre los grupos NC y AMX.

En la tercera prueba el grupo CON presentó un decremento en la ingesta del 4.0 % de su L.B., presentando el grupo NC un decremento de 13.2 % de su L.B., y un decremento de 7.7 % para el grupo AMX. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($F(2,24) = 0.37$, $p = 0.698$). En prueba de t no se encontraron tampoco diferencias significativas entre ninguno de los tres grupos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este experimento, se encontró que los animales lesionados en la amígdala principalmente en los núcleos basolateral, central y medial, presentan un deterioro en la ejecución del condicionamiento de aversión al gusto, así como en el fenómeno de potenciación del olor por el gusto, encontrándose con ambos estímulos, que los animales lesionados en esta estructura no presentan aversión a ninguno de ellos, de acuerdo con lo reportado previamente (Lasiter, 1982; Schoenfeld y Hamilton, 1981; Bernúdez-Rattoni y col., 1986).

Sin embargo, con animales lesionados en el estriado anterodorsal, se presentó aversión tanto al gusto, aunque esta no fue muy evidente, como al olor, indicando de esta manera que el estriado no se encuentra involucrado al condicionamiento de aversión a los sabores (CAS), así como tampoco lo está, al fenómeno de potenciación sinérgica del olor por el gusto, y que

las implicaciones que han sido reportadas en conductas de ingestión con esta estructura, están relacionadas en forma parcial con la comunicación neuroquímica de esta con otras estructuras cerebrales, posiblemente con una participación más importante en la ejecución del condicionamiento que aquí se presenta (Sorenson y Ellison, 1970; Ungerstedt, 1971). Así mismo, el deterioro que puede resultar evidente en la respuesta al presentar el estímulo gustativo, solamente puede pensarse que es debido a un déficit en la actividad locomotora de los sujetos experimentales lesionados (Neill y Grossman, 1973), sin embargo, las líneas base de cada uno de los grupos no fueron diferentes entre sí, eliminando esta posible interpretación. Este efecto puede explicarse más por fallas metodológicas, considerando los resultados del experimento II, al presentar únicamente gusto como EC, que por efecto de las lesiones mismas, aunque también se ha reportado que las lesiones pequeñas en el estriado anterodorsal no interfieren en el aprendizaje de diferentes tipos de condicionamiento (Thomas y Hill, 1973).

Con respecto al fenómeno de potenciación puede apreciarse que la aversión producida por malestar gástrico puede ser asociada con el olor, cuando este se parezca con un estímulo gustativo (figura 6) (Rusiniak y col., 1979), aunque comparativamente la aversión es menor al olor que al gusto. De acuerdo con los datos obtenidos, los animales con lesión en la amígdala presentan una interferencia en el CAS, así como en el fenómeno de potenciación, mientras que en el estriado no se presenta una interferencia en

el aprendizaje de aversión, considerándose por tanto a esta estructura como no involucrada en la asociación o integración de estas conductas.

EXPERIMENTO II. EFECTO DE LESIONES EN EL NUCLEO CAUDADO Y AMIGDALA EN EL CONDICIONAMIENTO DE AVERSION AL GUSTO POR IRRITACION GASTRICA.

Ya que se ha demostrado que las lesiones totales de la amígdala impiden la aversión condicionada al gusto, el propósito de este experimento es el de conocer cuál es el efecto de lesiones en el núcleo caudado anterodorsal en este tipo de condicionamiento.

Materiales y Métodos. Para este experimento se utilizaron 17 ratas divididas en 3 grupos. El primer grupo con lesiones bilaterales en el núcleo caudado anterodorsal (NC, n=5), el segundo grupo con lesiones bilaterales en la amígdala (AMX, n=6) y el tercer grupo sin lesionar utilizado como control (CON, n=6). El entrenamiento se realizó en las cajas de registro hasta alcanzar la línea base de ingesta de agua. En la sesión de adquisición solamente se presentó el estímulo gustativo, la sacarina, y después de media hora se realizó la IB con LiCl 0.15 M. Se consideraron tres pruebas posteriores, presentando solamente el estímulo gustativo sin irritación gástrica, como periodo de extinción del aprendizaje de aversión.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la figura 7 se presentan los promedios del porcentaje de contactos al bebedero dados por cada grupo cuando se presentó un estímulo gustativo seguidos por irritación gástrica (IB)

(Experimento II).

En la sesión de adquisición se observa que ninguno de los tres grupos presenta neofobia, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ($F(2,16) = 0.59$, $p = 0.569$). En prueba de t tampoco se encuentran diferencias significativas entre los grupos (ver tabla 3).

Durante la primera prueba, el grupo CON disminuyó su ingesta de agua en un 66.6 % de su L.B., mientras que el grupo NC la disminuyó en un 80.7 % de su L.B., presentándose una mayor aversión en este último grupo. Para el grupo AMX disminuyó su ingesta en sólo un 4.8 % de su L.B., no considerándose este decremento como aversión. Se encontraron diferencias muy significativas entre los grupos ($F(2,16) = 28.59$, $p = 0.00006$). En prueba de t se encontraron diferencias significativas entre los grupos CON y AMX ($t = 5.385$, $p < 0.05$), así como entre los grupos NC y AMX ($t = 6.440$, $p < 0.05$).

En la segunda prueba el grupo CON presentó un decremento en su ingesta de 16.0 % de su L.B., encontrándose también un decremento en la ingesta del grupo NC del 62.8 %. Para el grupo AMX se presentó un decremento en la ingesta de 5.2 % de su L.B. En prueba de F , se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,16) = 5.87$, $p = 0.013$). En prueba de t sólo se presentaron diferencias entre los grupos NC y AMX ($t = 3.817$, $p < 0.05$).

En la tercera prueba el grupo CON presentó un incremento en ingesta de 8.9 % con respecto a su propia L.B., mientras que para el grupo NC se presentó un decremento del 19.2 % de su L.B. Para

GUSTO -16

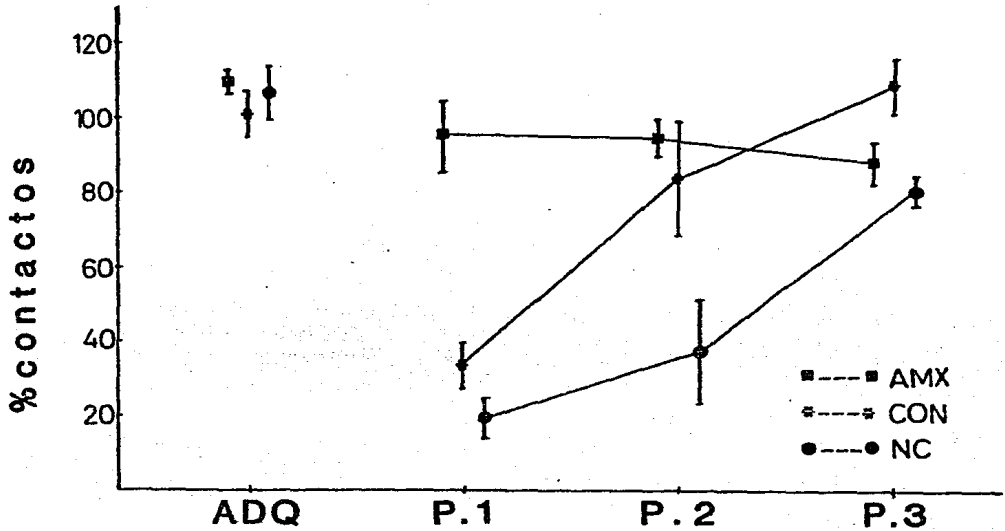


Figura 7. Gráfica que representa los porcentajes de contactos al bebedero para cada grupo, durante las sesiones de adquisición (ADQ), y tres pruebas de extinción (P.1, P.2 y P.3), en el Experimento II (Gusto-16). CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g.de l.	t calculada	t tablas	Probabilidad
ADQUISICION		F(2,16) = 0.59		p = 0.569
CON-NC	9	0.592	2.265	NS
CON-AMX	10	1.219	2.235	NS
NC-AMX	6	0.319	2.455	NS
PRUEBA-1		F(2,16) = 28.59		p = 0.00006
CON-NC	9	1.668	2.265	NS
CON-AMX	10	5.385	2.235	p < 0.05
NC-AMX	9	6.440	2.265	p < 0.05
PRUEBA-2		F(2,16) = 5.87		p = 0.013
CON-NC	9	2.201	2.265	NS
CON-AMX	7	0.671	2.365	NS
NC-AMX	6	3.817	2.455	p < 0.05
PRUEBA-3		F(2,16) = 5.439		p = 0.017
CON-NC	9	3.043	2.265	p < 0.05
CON-AMX	10	2.138	2.235	NS
NC-AMX	9	1.077	2.265	NS

TABLA 3. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, en el experimento donde se pareó un estímulo gustativo con irritación gástrica (Experimento 2). NS= No significativa

el grupo AMX se presentó un decremento en la ingesta del 11.3 % de su L.B., sin representar una aversión al estímulo. En prueba de F, se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,16) = 5.439$, $p = 0.017$). En prueba de t, por efecto del aumento en la ingesta del grupo CON, se presentan diferencias entre los grupos CON y NC ($t = 3.043$, $p < 0.05$).

En este experimento, en donde se presentó únicamente el estímulo gustativo para producir la aversión (CAS), los resultados demuestran que los animales lesionados en la amígdala no presentan aversión al gusto como se ha reportado (Lasiter, 1982; Bernádez-Rattoni y col., 1986). Las lesiones que se produjeron en la amígdala en este experimento, dañaron principalmente las porciones central, medial y lateral, que son sitios particularmente involucrados en los procesos de aprendizaje en el CAS (Lasiter, 1982; Schoenfeld y Hamilton, 1981). Esta interferencia en el aprendizaje puede ser el resultado de que, por efecto de la lesión, se encuentren deficiencias en la asociación entre un sabor determinado y un malestar gástrico (Burt y Smotherman, 1980).

Los animales lesionados en el estriado presentan aversión al gusto, y como se aprecia en la figura 7, parece ser que se prolonga el periodo de extinción del aprendizaje de aversión, lo cual ha sido reportado anteriormente para otros tipos de condicionamiento (Prado-Alcalá, 1985). Lo que se ha reportado anteriormente en relación a conductas de ingestión con esta estructura, es que podría estar implicada únicamente por su

participación en la actividad motora, provocando hipo o hiperactividad en los sujetos experimentales, dependiendo del sitio y tamaño del área afectada dentro del estriado, mas no por encontrarse involucrada en procesos de asociación o integración del CAS (Neill y Grossman, 1973).

De acuerdo con estos resultados, la amígdala está íntimamente involucrada en el CAS, mientras que el estriado parece no tener una función básica en la percepción, integración o asociación de estímulos en este aprendizaje.

EXPERIMENTO III. EFECTO DE LESIONES EN EL NÚCLEO CAUDADO Y AMIGDALA EN EL CONDICIONAMIENTO DE AVERSION AL OLOR POR IRRITACION GASTRICA.

Ha sido reportado que con un estímulo odorífero se puede provocar una aversión por irritación gástrica, solamente si esta última se produce inmediatamente después de presentar el olor. La aplicación de anestésicos locales en la amígdala, impiden la aversión al olor, mientras que no se conoce cual es el efecto que se encuentra si la estructura afectada es el núcleo caudado.

Materiales y Métodos. Fueron utilizadas 20 ratas separadas en tres grupos: El grupo control sin lesión (CON, n=6); el grupo con lesión en el núcleo caudado anterodorsal (NC, n=8); y el grupo con lesión en la amígdala (AMX, n=6).

Los sujetos fueron entrenados hasta alcanzar su línea base de ingesta de agua, y en la sesión de adquisición se presentó el estímulo odorífero (esencia de almendra), seguida inmediatamente después por la IG con LiCl 0.15 M. Se realizaron tres pruebas de extinción del aprendizaje, presentando únicamente el olor en cada sesión.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se presenta en la figura 8 el promedio del porcentaje de contactos al bebedero registrados para cada grupo en el Experimento III en el cual se pareó un olor, seguido inmediatamente después por irritación gástrica (IG).

Durante la sesión de adquisición el grupo CON no presenta un efecto neofóbico, ya que se encontró un decremento en su ingesta de sólo 1.6 % de su L.B. El grupo NC presentó un incremento en la ingesta de agua del 7.4 % de su L.B., sin embargo el grupo AMX presentó una disminución en su ingesta de 23.3 %, representando al parecer una neofobia al estímulo, aunque no se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,19) = 4.085$, $p = 0.034$). En prueba de t tampoco se encontraron diferencias entre los grupos (ver tabla 4).

En la primera prueba, el grupo CON presentó una disminución en su ingesta del 25.1 % de su L.B., encontrándose un decremento en la ingesta para el grupo NC de sólo 4.6 % de su L.B., y de 9.0 % para el grupo AMX, sin encontrarse diferencias entre los grupos ($F(2,19) = 0.449$, $p = 0.650$). En prueba de t a su vez, no se encontraron diferencias entre ninguno de los tres grupos.

En la segunda prueba se encontró un decremento en la ingesta del grupo CON de 7.8 % de su L.B., así como una disminución en la ingesta del grupo NC de 18.7 % de su L.B., y un incremento en la del grupo AMX de 4.7 % con respecto a su propia L.B. En esta prueba, no se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,19) = 1.58$, $p = 0.232$). En prueba de t tampoco se encontraron diferencias entre ellos.

En la tercera prueba el grupo CON presentó una disminución en la ingesta de 15.1 % de su L.B., el grupo NC incremento su ingesta 5.9 % con respecto a su propia L.B., mientras que el grupo AMX presentó un decremento 1.6 % con respecto a su L.B. No

OLOR - IG

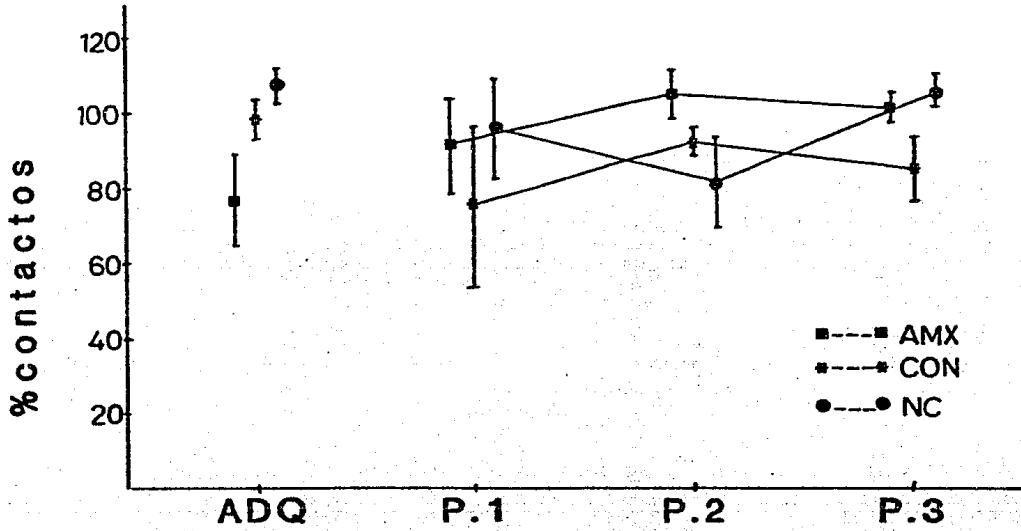


Figura 8. Gráfica que representa los porcentajes de contactos al bebedero para cada grupo, durante las sesiones de adquisición (ADQ), y tres pruebas de extinción (P.1, P.2 y P.3), en el Experimento III (Olor-IG). CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g. de l.	t calculada	t tablas	Probabilidad
ADQUISICION		F(2,17) = 4.085		p = 0.034
CON-NC	12	1.213	2.185	NS
CON-AMX	8	1.601	2.315	NS
NC-AMX	8	2.298	2.315	NS
PRUEBA-1		F(2,19) = 0.449		p = 0.650
CON-NC	12	0.851	2.185	NS
CON-AMX	10	0.643	2.235	NS
NC-AMX	12	0.230	2.185	NS
PRUEBA-2		F(2,19) = 1.58		p = 0.232
CON-NC	9	0.854	2.265	NS
CON-AMX	10	1.637	2.235	NS
NC-AMX	12	1.528	2.185	NS
PRUEBA-3		F(2,19) = 3.53		p = 0.0509
CON-NC	12	2.325	2.185	p < 0.05
CON-AMX	10	1.736	2.235	NS
NC-AMX	12	0.694	2.185	NS

TABLA 4. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, en el experimento donde se pareó un estímulo olfativo con irritación gástrica (Experimento III). NS= No significativa

se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($F(2,19) = 3.53$, $p = 0.0509$). Sin embargo, en prueba de t se encontraron diferencias entre los grupos CON y NC ($t = 2.325$, $p < 0.05$), que podría considerarse solamente como un efecto secundario en el mismo período de extinción.

Con base en los resultados de este experimento, puede observarse que ninguno de los grupos, experimentales y control, presentan aversión al olor o esta es relativamente pobre, en comparación con un estímulo gustativo, cuando este se parea con una irritación gástrica como estímulo incondicionado (EI), como ha sido reportado anteriormente que ocurre normalmente (García y col., 1974; Rusiniak y col., 1979).

En relación a esto, podría pensarse que no existe asociación neural entre el olor y un malestar gástrico subsecuente, debido a que la información nerviosa de la estimulación es transmitida hacia núcleos centrales superiores por vías neuroanatómicas diferentes, y probablemente hacia estructuras cerebrales distintas, lo que impide una asociación e integración de los estímulos, lo cual se refleja conductualmente, en que los sujetos no presentan aversión al olor, es decir que los animales no son capaces de producir una respuesta condicionada (García y col., 1982). Sin embargo, en este experimento no puede discriminarse si alguna de las estructuras lesionadas, interviene de alguna manera en el proceso de asociación de estímulos, o en el proceso de percepción del olor, y que involucraría particularmente a la amígdala más que al estriado (Carpenter, 1976).

EXPERIMENTO IV. EFECTO DE LESIONES EN EL NUCLEO CAUDADO Y AMIGDALA EN EL CONDICIONAMIENTO DE AVERSION AL OLOR POR CHOQUE ELECTRICO.

Anteriormente ha sido descrito que el olor puede producir una aversión, si este es pareado con un estímulo nociceptivo extero-cutáneo, como una punción o un choque eléctrico. Al interrumpir temporalmente la funcionalidad de la amígdala con anestésicos, se presenta aversión al olor cuando se para con un choque eléctrico, pero no se conoce cual es el efecto en este condicionamiento cuando se interrumpe la función normal del núcleo caudado.

Materiales y Métodos. En este experimento se utilizaron 20 ratas, separadas en tres grupos. Un primer grupo con lesiones en el núcleo caudado (NC, n=6), un segundo grupo con lesiones en la amígdala (AMX, n=6) y un tercer grupo sin lesionar como control (CON, n=8). El entrenamiento se realizó en las cajas de registro que han sido descritas, sin embargo este entrenamiento difirió en que se permitió a las ratas el acceso al agua, solamente durante 1 minuto, para después de 15 a 20 minutos tener acceso a un segundo minuto en las cajas de registro. En la sesión de adquisición, durante el primer minuto se suministró agua destilada, y durante el segundo minuto se presentó el olor (esencia de almendra). Al terminar el segundo minuto se aplicó un choque eléctrico de 1 miliamper durante 5 segundos en las patas del animal a través de las placas metálicas situadas en el fondo

de las cajas, utilizando un estimulador Grass.

En las sesiones de prueba sólo se presentó el olor, sin la presentación del choque eléctrico. Se realizaron 3 pruebas hasta alcanzarse la extinción del aprendizaje para cada uno de los grupos.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la figura 9 se presenta el porcentaje de contactos al bebedero para cada grupo de animales, durante el segundo minuto de registro para cada grupo de animales en el Experimento IV, en donde se pareó un olor como EC, con un choque eléctrico.

En la sesión de adquisición los 3 grupos parecen presentar una neofobia de aproximadamente 10 % con respecto a su línea base, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos ($F(2,17) = 0.118$, $p = 0.888$). En prueba de t tampoco se encontraron diferencias significativas entre ellos (ver tabla 5).

Durante la primera prueba el grupo CON presentó un decremento en la ingesta del 69.5 % de su L.B., representando una aversión al olor. El grupo NC presentó un decremento en la ingesta del 61.1 % de su L.B., y el grupo AMX presentó un decremento en la ingesta de sólo 3.6 %, sin representar una aversión. En prueba de F , se encontraron diferencias entre los 3 grupos ($F(2,17) = 3.991$, $p = 0.039$). En prueba de t sólo se encontró diferencia entre los grupos CON y AMX ($t = 4.051$, $p < 0.05$).

En la segunda prueba el grupo CON presentó una disminución en su ingesta del 33.6 % de su L.B., mientras que para el grupo NC

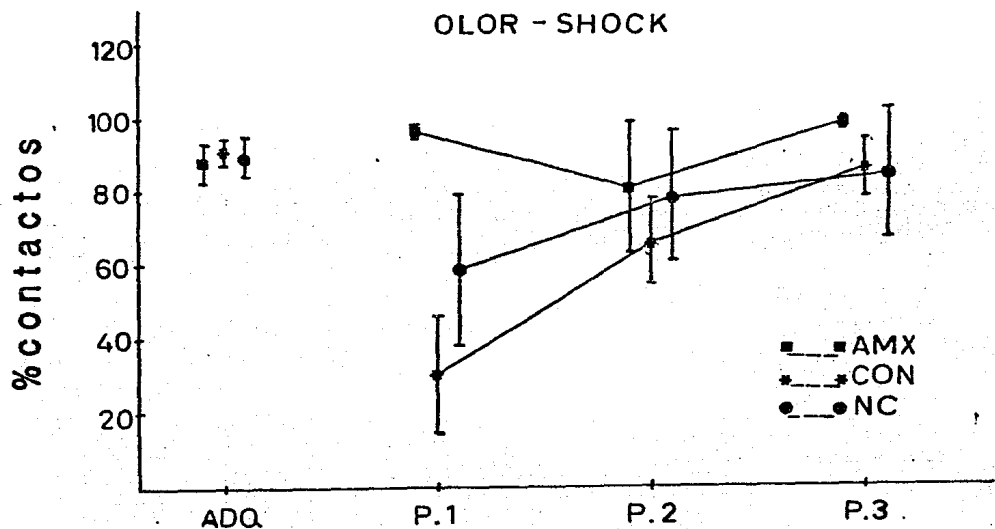


Figura 9. Gráfica que representa los porcentajes de contactos al bebedero para cada grupo, durante las sesiones de adquisición (ADQ), y tres pruebas de extinción (P.1, P.2 y P.3), en el Experimento IV (Olor-Shock). CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g. de l.	t calculada	t tablas	Probabilidad
ADQUISICION		F(2,17) = 0.118		p = 0.888
CON-NC	11	0.168	2.205	NS
CON-AMX	10	0.527	2.235	NS
NC-AMX	9	0.285	2.265	NS
PRUEBA-1		F(2,17) = 3.991		p = 0.039
CON-NC	11	1.097	2.205	NS
CON-AMX	7	4.051	2.365	p < 0.05
NC-AMX	6	1.814	2.455	NS
PRUEBA-2		F(2,17) = 0.259		p = 0.777
CON-NC	11	0.583	2.205	NS
CON-AMX	10	0.698	2.235	NS
NC-AMX	9	0.093	2.265	NS
PRUEBA-3		F(2,17) = 0.383		p = 0.692
CON-NC	11	0.084	2.205	NS
CON-AMX	8	1.516	2.315	NS
NC-AMX	6	0.778	2.455	NS

TABLA 5. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, en experimento donde se pareó un estímulo olfativo con shock eléctrico (Experimento IV). NS= No significativa

se encontró un decremento del 21.7 % de su L.B. Para el grupo AMX se presentó una disminución en la ingesta del 19.3 % de su L.B., que no se consideró como aversión. En prueba F, no se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,17) = 0.259$, $p = 0.777$). En la prueba de t tampoco se encontraron diferencias entre los grupos.

En la tercera prueba el grupo CON presentó una disminución en su ingesta del 13.9 % de su L.B. El grupo NC presentó una disminución en la ingesta de 15.5 % de su L.B., y el grupo AMX presentó una disminución de sólo 1.8 % de su L.B., sin encontrarse diferencias entre los grupos en prueba de F ($F(2,17) = 0.383$, $p = 0.692$). En prueba de t a su vez, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos.

Con los datos obtenidos se observa que los animales lesionados en la amígdala no presentan aversión al olor cuando este estímulo se pareó con un choque eléctrico. Se ha sugerido que los deterioros que se encuentran con este tipo de condicionamientos en animales con lesión en la amígdala, pueden ser debidos a diversas causas, como son: que los animales son incapaces de inhibir respuestas que dependen de información dada por señales externas (Sarter y Markowitsch, 1985); a que se presentan cambios emocionales, entre los que se ha considerado principalmente un efecto de "pérdida del miedo" ante una situación adversa, aunque este efecto sólo se ha relacionado con el núcleo central amigdalino (Werka y col., 1978); o bien a deterioros en procesos cognoscitivos, tales como el control de intervalos entre una señal externa y un estímulo condicionado (Masterson y Crawford,

1982).

Otra de las consideraciones que podrían hacerse es que los animales son anósmicos, es decir que son incapaces de percibir los estímulos odoríferos por encontrarse dañadas las vías que transmiten este tipo de información, aunque ha sido demostrado que aún cuando se presente una interferencia en la funcionalidad de la amígdala, los animales son capaces de asociar olores con algún efecto particular, encontrándose una discriminación de estos, por lo tanto se considera que los animales son capaces de percibir el olor (Burton y Kaneko, 1981). También es necesario recordar que se han demostrado otras vías por donde es llevada la información de olor hacia diversas estructuras cerebrales (Carpenter, 1976).

Los sujetos con lesiones en el estriado sí presentan aversión al olor, encontrándose de esta manera que el estriado, por lo menos en su porción anterodorsal, no se encuentra involucrado en los procesos de percepción, asociación e integración de estímulos exteroceptivos en lo que se ha llamado el sistema de defensa extero-cutánea (García y col., 1977).

EXPERIMENTO V. EFECTO DE LESIONES EN EL NUCLEO CAUDADO Y AMIGDALA EN UN APRENDIZAJE DE PREVENCION PASIVA.

El propósito de este experimento fue el de duplicar los resultados que se han reportado con ambas estructuras, y relacionarlo con el modelo propuesto. Las lesiones totales de la amígdala producen un deterioro en la ejecución de la tarea de prevención pasiva. Por su parte, lesiones grandes en el núcleo caudado pueden producir déficits en la ejecución de esta tarea, pero no si las lesiones son pequeñas y en la parte anterodorsal de esta estructura.

Materiales y Métodos. Se utilizaron 20 ratas divididas en 3 grupos. El grupo con lesiones pequeñas anterodorsales del núcleo caudado (NC, n=6), el grupo con lesiones en la amígdala (AMX, n=6) y el grupo control sin lesionar (CON, n=8).

La tarea de prevención pasiva se realizó en una caja de 40x20x15 cms aproximadamente, dividida en dos compartimentos y separados entre sí por una compuerta móvil. Uno de los compartimentos presenta sus paredes transparentes (compartimento claro) con un aporte luminoso externo, diferenciando aún más este compartimento, y el otro con paredes opacas (compartimento oscuro). El piso de este último está formado por dos placas metálicas separadas entre sí por 1 cm. En una primera sesión, o sesión de adquisición, se colocó al animal en el compartimento claro durante 45 segundos, después se abrió la compuerta y se midió el tiempo que tardó la rata en pasar al compartimento

oscuro (latencia). Cuando el sujeto apoyó las cuatro patas sobre las placas se cerró la compuerta y se aplicó un shock eléctrico de 1 miliamper durante 5 segundos, se abrió la compuerta y se aplicó nuevamente la corriente eléctrica hasta que el animal escapó al compartimento claro. En días subsecuentes se colocó al animal en el compartimento claro y se midió la latencia hasta un tiempo límite de 600 segundos. Esto se realizó diariamente hasta completar 4 sesiones de prueba para cada sujeto de los diferentes grupos experimentales.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la figura 10 se presentan los promedios de latencias obtenidas para cada uno de los grupos en el experimento de prevención pasiva (Experimento V).

En la sesión de adquisición no se encontraron diferencias significativas entre las latencias de los tres grupos, sin embargo el grupo NC fué el que presentó una latencia mayor (72.3 seg) ($F(2,19) = 2.118$, $p = 0.149$).

En la primera prueba el grupo CON presentó una latencia de 307.5 seg, indicando de esta manera un proceso de aprendizaje de prevención. El grupo NC presentó una latencia de hasta 513.5 seg, y para el grupo AMX la latencia fué de 170.3 seg. Estadísticamente se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,19) = 2.87$, $p = 0.082$). En prueba de t solamente se encontraron diferencias entre los grupos NC y AMX ($t = 2.67$, $p < 0.05$) (ver tabla 6).

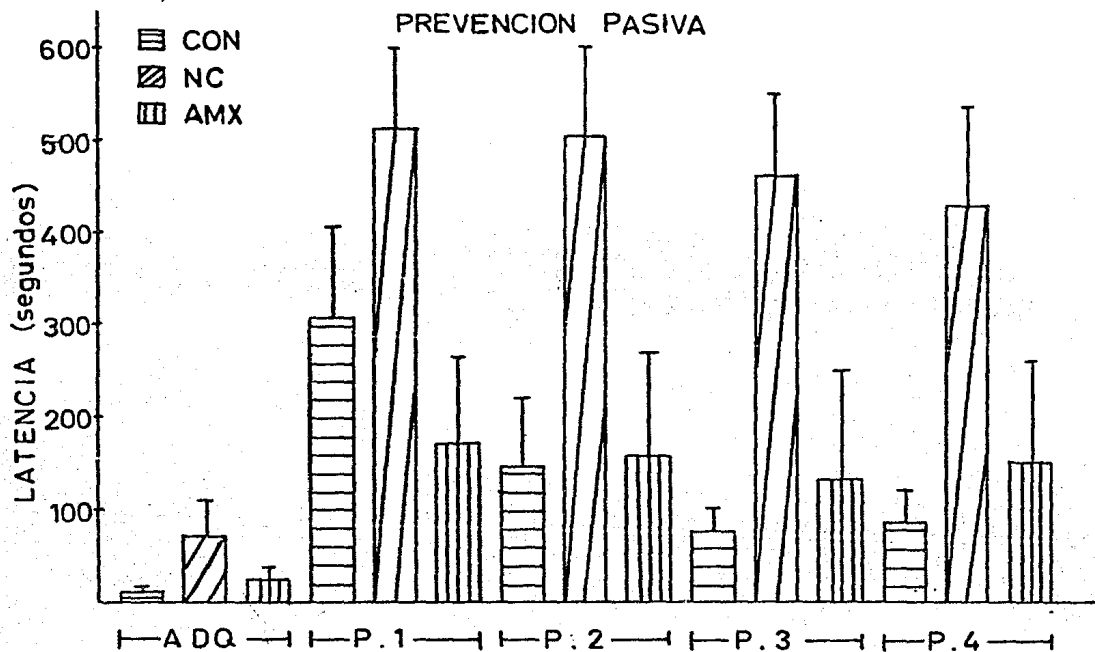


Figura 10. Histograma que representa las latencias de cada uno de los grupos durante las sesiones de adquisición (ADQ), y cuatro pruebas de extinción (P.1, P.2, P.3 y P.4), en el Experimento V (Prevención Pasiva). CON= control, NC= lesión en núcleo caudado y AMX= lesión en amígdala.

GRUPOS	g. de l.	t calculada	t tablas	Probabilidad
ADQUISICION		F(2,19) = 2.118		p = 0.149
CON-NC	6	1.557	2.455	NS
CON-AMX	6	2.333	2.455	NS
NC-AMX	7	0.677	2.365	NS
PRUEBA-1		F(2,19) = 2.87		p = 0.082
CON-NC	12	1.485	2.185	NS
CON-AMX	12	0.962	2.185	NS
NC-AMX	10	2.674	2.235	p < 0.05
PRUEBA-2		F(2,18) = 5.07		p = 0.019
CON-NC	12	3.055	2.185	p < 0.05
CON-AMX	11	0.065	2.205	NS
NC-AMX	9	2.426	2.265	p < 0.05
PRUEBA-3		F(2,18) = 7.93		p = 0.004
CON-NC	7	4.103	2.365	p < 0.05
CON-AMX	5	0.485	2.575	NS
NC-AMX	9	2.242	2.265	NS
PRUEBA-4		F(2,18) = 5.27		p = 0.017
CON-NC	7	3.089	2.365	p < 0.05
CON-AMX	6	0.536	2.455	NS
NC-AMX	9	1.814	2.265	NS

TABLA 6. Tabla de valores de comparación en las pruebas estadísticas (prueba de F y t), entre los diferentes grupos, en el experimento de prevención pasiva (Experimento V). NS= No significativa

En la segunda prueba el grupo CON presentó una latencia de 147.7 seg, mientras que para el grupo NC fué de 506.6 seg, y para el grupo AMX fué de 156.2 seg. En esta prueba nuevamente se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,18) = 5.07$, $p = 0.019$) presentandose diferencias en prueba de t entre los grupos CON y NC ($t = 3.05$, $p < 0.05$), y entre los grupos NC y AMX ($t = 2.42$, $p < 0.05$).

En la tercera prueba el grupo CON presentó una latencia de 76.1 seg, mientras que para el grupo NC fué de 459.0 seg. Para el grupo AMX fué de 134.0 seg. En prueba de F, se encontraron diferencias entre los grupos ($F(2,18) = 7.93$, $p = 0.004$), pero solamente se encontraron diferencias significativas en prueba de t entre los grupos CON y NC ($t = 4.10$, $p < 0.05$), aunque entre los grupos NC y AMX el valor crítico para considerar la diferencia como significativa, es muy cercano al valor de tablas (t calculada = 2.242, t tablas = 2.265), por lo que podrian considerarse diferencias entre ellos.

Durante la cuarta prueba los valores de latencia para los tres grupos fueron, de 84.7 seg para el grupo CON, de 431.5 seg para el grupo NC y de 148.2 seg para el grupo AMX. Nuevamente se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($F(2,18) = 5.27$, $p = 0.017$), presentandose diferencias en prueba de t, únicamente entre los grupos CON y NC ($t = 3.08$, $p < 0.05$).

Con base en los resultados obtenidos en el presente experimento se observa que los animales lesionados en la amígdala presentan un deterioro en la ejecución de la respuesta

en este tipo de condicionamiento, como se ha reportado anteriormente en diversas ocasiones, utilizando lesiones totales de la estructura (Liang y col., 1982; McIntyre y Stein, 1973), o considerando solamente lesiones de algunos de sus núcleos (Coover y col., 1973; Grossman y col., 1975).

Este deterioro encontrado puede ser debido al efecto de "pérdida del miedo", interpretada como un cambio emocional (Masterson y Crawford, 1982), que solamente ha sido atribuido a la lesión del núcleo central amigdalóide (Werka y col., 1978), así como a deficiencias cognoscitivas entre el control interno del intervalo dado entre señal y estímulo, lo que produciría un déficit en el aprendizaje o en la retención de la respuesta aprendida (Masterson y Crawford, 1982).

Con respecto a los animales con lesiones en el estriado anterodorsal se presenta un efecto de prolongación en el periodo de extinción, que se ha descrito recientemente, a pesar de que se ha trabajado intensamente con esta estructura en los condicionamientos de prevención pasiva y activa (Prado-Alcalá, 1985). En contraste con la homogeneidad histológica del estriado, se encuentra una heterogeneidad funcional del mismo, encontrándose que pueden hallarse diversos efectos y diferentes grados de ellos, dependiendo de su manipulación experimental, del área dentro de la estructura lesionada y del tamaño de la lesión (Prado-Alcalá y col., 1980a).

También se ha reportado que la actividad colinérgica del estriado anterior es esencial en el proceso de consolidación de

la memoria del aprendizaje de prevención pasiva (Prado-Alcalá y col., 1980a), así como el efecto que tienen las lesiones irreversibles en producir deterioros en la respuesta dada en este tipo de aprendizaje (Prado-Alcalá y col., 1975). También se ha encontrado que las lesiones electrolíticas en el estriado anterior producen un deterioro en el aprendizaje de prevención pasiva, pero no si estas lesiones son pequeñas y en la parte anterodorsal del estriado (Thomas y Hill, 1973), como que las lesiones producidas en este experimento, presentándose otro efecto diferente. El efecto de prolongación en el periodo de extinción puede explicarse si se considera al núcleo caudado o estriado como parte integral de un sistema neural, responsable de actividades motoras (sistema extrapiramidal), y a su vez, se piensa que esta estructura puede estar involucrada en la adquisición y mantenimiento de respuestas condicionadas aprendidas en donde sea importante la actividad motora (Prado-Alcalá y col., 1973), entonces los efectos encontrados pueden diferir, dependiendo del sitio y tamaño de la lesión, encontrándose por tanto la heterogeneidad funcional que ya ha sido reportada (Prado-Alcalá y col., 1980a). Sin embargo, también ha sido reportado que al interrumpir la integridad funcional del estriado, se deteriora casi cualquier tipo de conducta condicionada, sin importar el tipo de reforzador o la actividad motora que esté involucrada, dando base a la hipótesis de que el núcleo caudado o estriado juega un papel crítico en procesos de asociación (Prado-Alcalá, 1985).

CAPITULO V

1. Discusión General.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, puede pensarse que los mecanismos dentro del Sistema Nervioso Central, en donde se perciben, y se realiza la asociación e integración de estímulos propios del condicionamiento de aversión, son variados incluyendo una o más vías neurales, y dependen directamente del tipo de estímulos que se perciben. También, parece ser que las estructuras involucradas en el aprendizaje de aversión a los sabores, así como en el fenómeno de potenciación sinérgica del olor por el gusto, no presentan una función única determinada, sino que pueden existir diversas estructuras relacionadas entre sí, y que actuarían en conjunto produciendo la respuesta condicionada de aversión.

Sin embargo, se piensa que algunas estructuras cerebrales tienen un papel primordial en los procesos de aprendizaje, y su eliminación por medios artificiales, como la manipulación farmacológica o por efecto de lesiones electrolíticas, que interrumpen de manera importante la integración de los estímulos, provocando un deterioro en estos procesos.

De esta manera, es evidente que la amígdala está involucrada en los procesos de aversión a los sabores, aunque no es claro cual es su función en particular, y que su lesión produce deterioros en este aprendizaje, lo cual se ha propuesto que es debido a diversas causas. Estas causas pueden ser:

- a) Deficiencias en la asociación de un sabor determinado y un malestar gástrico (Burt y Smotherman, 1980)
- b) Que los animales son incapaces de inhibir respuestas que dependen de señales externas (Barter y Markowitsch, 1985)
- c) Deficiencias en el control interno de intervalos entre una señal externa y su consecuencia (Masterson y Crawford, 1982) y,
- d) Un efecto o cambio en las emociones y que ha sido descrito como "pérdida del miedo" ante una situación de peligro (Merka y col., 1978).

Las causas descritas en los tres primeros incisos anteriores, pueden ofrecer una explicación del motivo por el cual los animales con lesiones bilaterales de la amígdala, no presentaron aversión a los estímulos olor y gusto, en los experimentos de esta tesis (experimentos I a IV), implicando de esta manera que la amígdala tiene un papel importante en la asociación e integración de los estímulos, tanto internos como externos, en el aprendizaje de aversión. La última causa, descrita en el inciso (d), puede proporcionar una explicación de el deterioro encontrado en el paradigma de prevención pasiva (experimento V), involucrando a la amígdala con una función relacionada con las emociones (pérdida del miedo), lo cual estaría de acuerdo con el papel que se ha asignado al sistema límbico como el responsable de estas funciones.

Hay que resaltar que los efectos obtenidos con la eliminación experimental de la amígdala, indican que su papel dentro de estos procesos es esencial, aunque no se conoce con certeza como es que

se encuentra involucrada, pero no puede desecharse la idea de que esta no sea la única estructura relacionada, sino que también existen una serie de estructuras ligadas entre sí, por conexiones neurales específicas, y que pueden actuar en conjunto como un sistema de percepción, asociación, integración y almacenamiento de la información, producto de los estímulos relacionados con el proceso de aprendizaje. Se ha propuesto al sistema límbico como el responsable en esta serie de actividades, y a la amígdala, como parte integral del sistema, con un papel importante, aunque aun no determinado, en estos procesos (García y col., 1985). Mediante los resultados de los experimentos aquí presentados con animales lesionados electrolíticamente en la amígdala, se comprueba que se requiere de la integridad anatómica y funcional de la estructura para la formación del aprendizaje de aversión a los sabores, ya sea que los estímulos que provoquen la aversión sean internos o externos, es decir viscerales o cutáneos, así como en el aprendizaje de prevención pasiva. Sin embargo, existen dudas acerca de cuál es la función particular de la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria.

Debido a que ha sido reportado que el estriado es una estructura importante en procesos de aprendizaje y memoria (Prado-Alcalá y col., 1973), se pensó al inicio de estos experimentos que podría estar implicado en el CAS o en el fenómeno de potenciación, ya que se había descrito que esta estructura era responsable de alguna manera en conductas de ingestión de comida o bebida (Sorenson y Ellison, 1970;

Ungerstedt, 1971), probablemente por su importancia de la actividad motora que se requiere en la realización de estas conductas. También, se había reportado que el estriado recibe aferentes olfativas, gustativas, viscerales y somáticas, considerándose como una estructura polisensorial (Fox y O'Brien, 1962; Grinberg-Zylberbaum y col., 1974). Así, se pensó que el estriado podría ser parte de un sistema directamente involucrado en la asociación e integración de estímulos relacionados con los sistemas de defensa visceral y extero-cutánea, que han sido propuestos anteriormente (García y col., 1977), debido a las características funcionales que se han encontrado por efecto de su manipulación experimental. Así mismo, los experimentos de aversión a los sabores demostraron que el estriado anterodorsal, no parece intervenir en los procesos de aprendizaje dentro del sistema de defensa visceral, sin embargo, esta estructura se encuentra involucrada en forma importante en el sistema de defensa extero-cutánea, ya que su lesión produce cambios en la conducta utilizando el paradigma de prevención pasiva, como ha sido reportado anteriormente en numerosas ocasiones, y también se ha reportado que está particularmente involucrada la actividad colinérgica de esta estructura en los procesos de aprendizaje y memoria (Prado-Alcalá, 1985).

Se piensa que la eliminación de los somas neuronales dentro del estriado sin afectar las fibras que pasan a través de la estructura, por efecto de la aplicación de fármacos específicos, darían una mayor información de su participación en las conductas

aprendidas que son de interés en el presente proyecto de investigación, y también, permitiría aceptar o rechazar con mayor seguridad, su participación en las conductas de defensa exterocutánea en que se ha visto involucrado.

Es difícil, hasta el momento, dar una explicación clara y concluyente de cómo las estructuras cerebrales se encuentran realizando todas y cada una de sus funciones, y cuál es el producto de ellas en términos de la supervivencia de los organismos, y en la evolución de las especies. Sin embargo, existe un gran interés en la investigación de la relación entre la conducta y la evolución de las especies, por lo que se han propuesto modelos encaminados a conocer el substrato neuroanatómico y funcional de la conducta, entre ellas las conductas de aversión, y la importancia de estas en términos evolutivos, y que han abierto nuevas perspectivas en el campo de la Neurofisiología.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, A. y P. B. Marshall. (1962). Relationship between anti-acetylcholine and anti-tremor activity in anti-parkinsonian and related drugs. *Br. J. Pharmacol.* 18: 247-254
- Allen, J. P. y C. F. Allen. (1975). Amygdalar participation in tonic ACTH secretion in the rat. *Neuroendocrinology.* 19: 115-125
- Alpers, H. S. y W. E. Himwich. (1972). The effects of chronic imipramine administration on brain levels of serotonin, 5-hydroxy indolacetic acid, norepinephrine and dopamine. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 180: 531-538
- Amsel, A. (1962). Frustrative nonreward in partial reinforcement and discrimination learning: Some recent history and a theoretical extention. *Psychol. Rev.* 69: 306-328
- Andersen, R. (1978). Cognitive changes after amygdalectomy. *Neurophysiology.* 16: 439-451
- Astrom, K. E. (1953). On the central course of afferent fibers in the trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagal nerves and their nuclei in the mouse. *Acta Physiol. Scand.* (suppl 106) 29 : 209-320
- Azmitia, E. C. y M. Segal. (1978). An autoradiographic analysis of the different ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 179: 641-668
- Ben-Ari, Y., G. Le Gal La Salle, G. Barbin, J. C. Schwartz y M. Garbarg. (1978). Histamine synthesizing afferents within the amygdaloid complex and bed nucleus of stria terminalis of the rat. *Brain Res.* 138: 285-294
- Ben-Ari, Y., R. E. Zigmont, C. Shute y P. P. Lewis. (1977). Regional distribution of choline acetyltransferase and acetyl cholinesterase within the amygdaloid complex and stria terminalis system. *Brain Res.* 120: 435-445
- Bennett-Clarke, C., M. A. Romagnano y S. A. Joseph. (1980). Distribution of somatostatin in the rat brain: Telencephalon and diencephalon. *Brain Res.* 188: 473-486
- Berger, B., C. Wise y L. Stein. (1973). Area postrema damage and baitshyness. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 82: 475-479
- Berman, R. F., R. P. Kesner y L. M. Partlow. (1978). Passive avoidance impairments in rats following cycloheximide injection into the amygdala. *Brain Res.* 158: 171-188

- Bermúdez-Rattoni, F., C. V. Grijalva, S. W. Kiefer y J. Garcia. (1984). Flavor-illness aversions: The role of the amygdala in the acquisition of taste-potentiated odor aversions. *Physiol. Behav.* 38: 503-508
- Bermúdez-Rattoni, F., S. W. Kiefer, C. V. Grijalva y J. Garcia. (1982). Basal and central amygdaloid involvement in the acquisition of taste and odor aversions. *Soc. Neurosci. Abstr.* 9: 501-506
- Bermúdez-Rattoni, F., M. Mújica-Bonzalez y R. A. Prado-Alcalá. (1985). Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24(3): 1-5
- Bermúdez-Rattoni, F., K. W. Rusiniak y J. Garcia. (1983). Flavor-illness aversions: Potentiation of odor by taste is disrupted by application of novocaine into amygdala. *Behav. Neural Biol.* 37: 61-75
- Bermúdez-Rattoni, F. (1986). Flavor-illness aversions: The role of the amygdala in the acquisition of taste potentiated odor aversions. *Physiol. Behav.* 38: 503-508
- Bertler, A. y E. Rosengren. (1959). Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia.* 15: 10-11
- Borison, H. L. y S. C. Wang. (1953). Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharm. Rev.* 5: 193-230
- Braun, J. J., P. S. Lasitar y S. W. Kiefer. (1982). The gustatory neocortex of the rat. *Physiol. Psychol.* 10: 13-45
- Brett, L. P. (1977). Experimental extensions of the cue-consequence aversion conditioning paradigm. Tesis doctoral. Universidad de California, Los Angeles. USA.
- Brownstein, M. J., E. A. Mroz, J. S. Kizer, M. Palkovitz y S. E. Leeman. (1976). Regional distribution of substance P in the brain of the rat. *Brain Res.* 116: 299-305
- Brust-Carmona, H. y I. Zarco-Coronado. (1971). Instrumental and inhibitory conditioning in cats. II. Effects of paleocortex and nucleus caudatus lesions. *Bol. Est. Med. Biol. Mex.* 27: 63-71
- Buchwald, N., B. Heuser, E. J. Wyers y C. W. Lauprecht. (1961a). The "caudate spindle" III. Inhibition by high frequency stimulation of subcortical structures. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 13: 525-530

- Buchwald, N., E. Myers, C. Lauprecht y G. Hauser. (1961b). The "caudate spindle" IV. A behavioral index of caudate-induced inhibition. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 13: 531-537
- Buijs, R. M. (1978). Intra and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathway in the rat. *Cell Tissue Res.* 192: 423-435
- Buresova, O. (1978). Neocortico-amygdalar interaction in the conditioned taste aversion in rats. *Activitas Nervosa Superior.* 20: 224-230
- Burt, G. S. y W. P. Smotherman. (1980). Amygdalectomy induced deficits in conditioned taste aversion: Possible pituitary-adrenal involvement. *Physiol. Behav.* 24: 651-655
- Burton, M. S. y N. Kaneko. (1981). Role of mediodorsal thalamic nucleus in olfactory discrimination learning in rats. *Science.* 214: 91-92
- Bush, D. F., R. H. Lovely y R. P. Pagano. (1973). Injection of ACTH induces recovery from shuttle-box avoidance deficits in rats with amygdaloid lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 83: 163-172
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* 11: 490-493
- Carpenter, M. B. (1976). *Human neuroanatomy.* 7a ed. Williams & Wilkins Co. USA.
- Coil, J. D., R. C. Rogers, J. Garcia y D. Novin. (1978a). Conditioned taste aversions: Vagal and circulatory mediation of the toxic unconditioned stimulus. *Behav. Biol.* 24: 509-519
- Coil, J. D., W. B. Hankins, D. J. Jenden y J. Garcia. (1978b). The attenuation of a specific cue-to-consequence association by antiemetic agents. *Psychopharmacology.* 56: 21-25
- Connor, J. D., G. V. Rossi y W. W. Baker. (1966). Analysis of the tremor induced by injection of cholinergic agents into the caudate nucleus. *Int. J. Neuropharmacol.* 5: 207-216
- Connor, J. D., G. V. Rossi y W. W. Baker. (1967). Antagonism of intracaudate carbachol tremor by local injection of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155: 545-551
- Cools, A. R. (1974). The transsynaptic relationship between dopamine and serotonin in the caudate nucleus of cats. *Psychopharmacology.* 36: 17-28

- Cooper, J. R., F. E. Bloom y R. H. Roth. (1974). The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford. University Press. New York, USA.
- Coover, G., H. Ursin y S. Levine. (1973). Corticosterone and avoidance in rats with basolateral amygdaloid lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 85: 111-122
- Cormier, S. M. (1981). A match-mismatch theory of limbic system function. *Physiol. Psychol.* 9: 3-36
- Corsi-Cabrera, M., J. Grinberg, y L. S. Arditti. (1975). Caudate nucleus lesion selectively increases paradoxical sleep episodes in the rat. *Physiol. Behav.* 14: 7-11
- Coté, L. y M. D. Crutcher. (1985). Motor functions of the basal ganglia and diseases of transmitter metabolism. Cap. 40. en *Principles of neural sciences*. Kandel, E. R. y J. H. Schwartz (Eds). 2a ed. Elsevier Science Publishing Co. Holanda.
- Coté, L. J. y S. Fahn. (1969). Some aspects of the biochemistry of the substantia nigra of the rhesus monkey. en *Progress in neurogenetics*. Barbeau, A. y L. R. Brunette (Eds). Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- Cowan, W. M., G. Raisman y T. P. S. Powell. (1965). The connections of the amygdala. *J. Neurol. Neurosurg.* 28: 137-151
- Crosby, E. C., B. R. De Jonge y R. C. Schneider. (1966). Evidence for some trends in phylogenetic development of the vertebrate telencephalon. en *Evolution of the forebrain: Phylogenesis and ontogenesis of the forebrain*. Hassler, R. y H. Stephan (Eds). Georg. Thieme, Stuttgart.
- Crosby, E. C., T. Humphrey y W. E. Laner. (1962). Subcortical telencephalic nuclei. Cap 7. parte 2. MacMillan Co, New York.
- Chapman, W. P., H. R. Schroeder, G. Geyer, M. A. B. Brazier, C. Fager, J. L. Poppen, H. C. Solomon y P. I. Yakoulev. (1954). Physiological evidence concerning importance of the amygdaloid nuclear region in the integration of circulatory function and emotions in man. *Science.* 120: 949-950
- Chitty, D. (1954). Control of rats and mice. Clarendon Press. Oxford.
- Chorover, S. L. y C. G. Gross. (1963). Caudate nucleus lesions: Behavioral effects in the rat. *Science.* 141: 826-827
- Chusid, J. G. (1983). Neuroanatomía correlativa y neurología funcional. 6a ed. El manual moderno. México.

- Defeudis, F. V. y P. Mandel. (1981). Aminoacid Neuro transmitters. Raven Press. New York.
- Divac, I. (1974). Caudate nucleus and relearning of delayed alternations in cats. *Physiol. Psychol.* 2(2): 104-106
- Divac, I., H. J. Markowitsch y M. Pritzel. (1978). Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Res.* 151: 523-532
- Doller, H. (1976). L-Dopa: Plasma pharmacokinetics and conversion to dopamine in brain. Tesis doctoral. Pennsylvania State University, USA.
- Elkins, R. L. (1980). Attenuation of X-ray induced taste aversions by olfactory-bulb or amygdaloid lesions. *Physiol. Behav.* 24: 515-521
- Ellins, S. R., S. M. Catalano y S. A. Schechinger. (1977). Conditioned taste aversions: A field application to coyote predators on sheep. *Behav. Biol.* 20: 91-95
- Ellis, M. E. y R. P. Kesner. (1983). The noradrenergic system of the amygdala and aversive information processing. *Behav. Neurosci.* 97: 399-415
- Everett, G. M. (1956). Tremor produced by drugs. *Nature.* 177: 1238
- Fahn, S., L. R. Libsch y R. W. Cutter. (1971). Monoamines in the human neostriatum: Topographical distribution in normals and Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea and tremor. *J. Neurol. Sci.* 14: 427-455
- Fallon, J. H., D. A. Koziell y R. Y. Moore. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *J. Comp. Neurol.* 186: 509-532
- Feldberg, W. y M. Vogt. (1948). Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. *J. Physiol. (Londres).* 107: 372-381
- Finley, J. C. W., J. L. Maderdrut y P. Petrusz. (1981). The immunocytochemical localization of enkephalin in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 198: 541-565
- Fonberg, E. (1968). The role of the amygdaloid nucleus in animal behavior. *Prog. Brain Res.* 22: 273-281

- Fox, S. S. y J. H. O'Brien. (1962). Inhibition and facilitation of afferent information by the caudate nucleus. *Science*. 137: 423-425
- Freeman, F. B. y N. R. Kramarcy. (1974). Stimulus control of behavior and limbic lesions in rats. *Physiol. Behav.* 13: 609-615
- Fukushima, T. y W. L. Kerr. (1979). Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems of the brainstem in the rat: presence of gelatinosa neurons with thalamic connections. *J. Comp. Neurol.* 183: 169-184
- Garcia, J. y F. R. Ervin. (1968). Gustatory-visceral and telereceptor-cutaneous conditioning. Adaptation in the internal and external milieus. *Comm. Behav. Biol.* 1: 389-415
- Garcia, J., W. B. Hankins y K. W. Rusiniak. (1974). Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science*. 184: 824-831
- Garcia, J. y R. A. Koelling. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychon. Soc.* 4: 123-124
- Garcia, J., R. Kouner y K. Green. (1970). Cue properties vs. palatability of flavors in avoidance learning. *Psychon. Sci.* 20: 313-314
- Garcia, J., P. S. Lasiter, F. Bermúdez-Rattoni y D. A. Deems. (1985). A general theory of aversion learning. en *Experimental assessments and clinical applications of conditioned food aversions*. Braveman, N. S. y P. Bronstein (Eds). *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 443: 8-21
- Garcia, J., K. W. Rusiniak y L. P. Brett. (1977). Conditioning food-illness aversions in wild animals: Caveant canonici. en *Operant-Pavlovian interactions*. David, H. y H. M. B. Hurwitz (Eds). Lawrence Erlbaum Press, New Jersey. p: 273-316
- Garcia, J., K. W. Rusiniak, S. W. Kiefer y F. Bermúdez-Rattoni. (1982). The neural integration of feeding and drinking habits. en *Conditioning*. Woody, C. D. (Ed). Plenum Press, New York. p: 567-579
- Garcia-Robertson, R., y J. Garcia. (1984). The evolution of learning mechanisms. *Masters Lecturers. American Psychological Association. USA.* p: 191-243
- Gaston, K. E. (1978). Brain mechanisms of conditioned taste aversion learning: A review of the literature. *Physiol. Psychol.* 6: 340-353

- Geinisman, Y., M. T. Shipley y J. F. Disterhoft. (1982). Anatomical evidence for a convergence of olfactory and gustatory-visceral afferent pathways in mouse cerebral cortex. *Soc. Neurosci. Abst.* 8: 9-12
- Goddard, G. V. (1964). Functions of the amygdala. *Psychol. Bull.* 62: 89-109
- Gold, P. E., R. M. Edwards y J. L. McGaugh. (1975). Amnesia produced by unilateral, subseizure, electrical stimulation of the amygdala in rats. *Behav. Biol.* 15: 95-105
- Grinberg-Zylberbaum, J., M. B. Carranza, G. V. Cepeda, T. C. Vale y N. N. Steinberg. (1974). Caudate nucleus stimulation impairs the process of perceptual integration. *Physiol. Behav.* 12: 913-918
- Grinberg-Zylberbaum, J., R. Prado-Alcalá y H. Brust-Carmona. (1973). Correlation of evoked potentials in the caudate nucleus and conditioned motor responses. *Physiol. Behav.* 10: 1005-1009
- Grossman, S. P., L. Grossman y L. Walsh. (1975). Functional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 88: 829-850
- Haberly, L. B. y J. L. Price. (1978). Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat: I. systems originating in the piriform cortex and adjacent areas. *J. Comp. Neurol.* 178: 711-740
- Hamilton, L. W. (1976). Basic limbic system anatomy of the rat. Plenum Press, New York.
- Hankins, W. G., K. W. Rusiniak y J. Garcia. (1976). Dissociation of odor and taste in shock avoidance learning. *Behav. Biol.* 18: 345-358
- Hatcher, R. A. y S. Weiss. (1923). Studies on vomiting. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 22: 139-187
- Herz, A. y W. Zieglensberger. (1968). The influence of microelectrophoretically applied biogenic amines, cholinomimetics and procaine on synaptic excitation in the corpus striatum. *Neuropharmacology.* 7: 221-230
- Innis, R. B., F. M. A. Correa, G. R. Uhl, B. Schneider y S. H. Snyder. (1979). Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactivity: Histochemical localization in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 76: 521-525

- Jacobowitz, D. M. y M. Palkovitz. (1974). Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. I. Forebrain (telencephalon, diencephalon). *J. Comp. Neurol.* 157: 12-28
- Kaada, B. R. (1972). Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with reference to functional representations. en *The neurobiology of the amygdala*. Eleftheriou, B. E. (Ed). Plenum Press, New York
- Kemble, E. D. y V. A. Davis. (1981). Effects of prior environmental enrichment and amygdaloid lesions on consummatory behavior, activity, predation and shuttle-box avoidance in male and female rats. *Physiol. Psychol.* 9: 340-346
- Kemble, E. D. y J. T. Tapp. (1968). Passive and active avoidance performance following small amygdaloid lesions in rats. *Physiol. Behav.* 3: 713-718
- Kemp, J. M. (1970). The termination of strio-pallidal and strio-nigral fibers. *Brain Res.* 17: 125-128
- Kemp, J. M. y T. P. S. Powell. (1971a). The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol)* 262: 383-401
- Kemp, J. M. y T. P. S. Powell. (1971b). The synaptic organization of the caudate nucleus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol)* 262: 403-412
- Kemp, J. M. y T. P. S. Powell. (1971c). The site of termination of afferent fibers in the caudate nucleus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol)* 262: 413-427
- Kiefer, S. W., K. W. Rusiniak y J. Garcia. (1982). Flavor-illness aversions: Potentiation of odor by taste in rats with gustatory neocortical ablations. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 96: 540-548
- Kiefer, S. W. (1985). Neural mediation of conditioned food aversions. en *Experimental assessments and clinical applications of conditioned food aversions*. Braveman, N. S. y P. Bronstein (Eds). *Ann. N. Y. Ac. Sc.* 443: 100-109
- Kim, J. S., R. Hassler, M. Kurokawa y I. J. Bak. (1971). Abnormal movements and rigidity induced by harmaline in relation to striatal acetylcholine, serotonin and dopamine. *Exp. Neurol.* 29: 189-200

- Kimura, H., P. L. McGeer, J. H. Peng y E. G. McGeer. (1981). The central cholinergic system studied by cholin acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J. Comp. Neurol.* 200: 151-202
- King, F. A. (1958). Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat. *J. Nerv. Ment. Dis.* 126: 57-63
- Kirkby, R. J. (1967). Caudate nucleus lesions and maternal behavior in the rat. *Psychon. Sci.* 9(11): 601-602
- Kirkby, R. J. (1969). Caudate nucleus lesions and perseverative behavior. *Physiol. Behav.* 4: 451-454
- Kobayashi, R., M. Nrown y W. Vale. (1977). Regional distribution of neurotensin and somatostatin in the rat. *Brain Res.* 126: 584-588
- Kornhuber, H. H. (1973). Neural control of input into long-term memory: Limbic system and mnestic syndrome in man. en *Memory and transfer of information.* Zippel, H. P. (Ed). Plenum Press, New York
- Krettek, J. E. y J. L. Price. (1978). A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *J. Comp. Neurol.* 178: 255-280
- Kupfermann, I. (1985). Hypothalamus and limbic system I: Peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. Cap 46. en *Principles of neural sciences.* Kandel, E. R. y J. H. Schwartz (Eds). 2a ed. Elsevier Science Publishing Co. Holanda.
- Lasiter, P. S. (1982). Cortical substrates of taste aversion learning: Direct amygdalocortical projections to the gustatory neocortex do not mediate conditioned taste aversion learning. *Physiol. Psychol.* 10: 377-383
- Laverty, R., I. A. Michaelson, D. F. Sharman y V. P. Whittaker. (1963). The subcellular localization of dopamine and acetylcholine in the dog caudate nucleus. *Br. J. Pharmacol.* 21: 482-490
- Le Gal La Salle, G., G. Paxinos, P. Emson y Y. Ben-Ari. (1978). Neurochemical mapping of GABAergic systems in the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res.* 155: 397-403
- Liang, K. C., J. L. McGaugh, J. L. Martinez, R. A. Jensen, B. I. Vazquez y R. B. Messing. (1982). Post-training amygdaloid lesions impair retention of an inhibitory avoidance response. *Behav. Brain Res.* 4. 237-249

- Liles, S. L. y G. D. Davis. (1969). Electrocortical effects of caudate stimulation which alter cortically induced movements. *J. Neurophysiol.* 32: 574-582
- Livesey, P. J. y J. Rankine-Wilson. (1975). Delayed alternation learning under electrical (blocking) stimulation of the caudate nucleus in the cat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 88(1): 342-354
- MacIntosh, F. C. (1941). The distribution of acetylcholine in the peripheral and central nervous system. *J. Physiol. (Lond).* 99: 436-442
- Masterson, F. A. y M. Crawford. (1982). The defense motivation system: A theory of avoidance behavior. *Behav. Brain Res.* 5: 661-696
- McDonough, J. H. y R. P. Kesner. (1971). Amnesia produced by brief electrical stimulation of amygdala or dorsal hippocampus in cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 77: 171-178
- McDowell, F. H. y J. E. Lee. (1971). Extrapyramidal diseases. en *Clinical Neurology*. Baker, A. B. y L. H. Baker (Eds). Harper & Row, New York. USA.
- McGeer, P. L., E. G. McGeer, H. C. Fibiger y V. Wickson (1971). Neostriatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Res.* 35: 308-314
- McGowan, B. K., W. Hankins y J. Garcia. (1972). Limbic lesions and the control of the internal and external environment. *Behav. Biol.* 7: 841-852
- McIntyre, M. y D. B. Stein. (1973). Differential effects of one- vs. two-stage amygdaloid lesions on activity exploratory and avoidance behavior in the albino rat. *Behav. Biol.* 9: 451-465
- Morgane, P. J. (1961). Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am. J. Physiol.* 201: 420-428
- Nashold, B. S. (1959). Cholinergic stimulation of globus pallidus in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101: 68-69
- Neill, D. B. (1976). Frontal-striatal control of behavioral inhibition in the rat. *Brain Res.* 105: 89-103
- Neill, D. B. y S. P. Grossman. (1970). Behavioral effects of lesions on cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 71: 311-317

- Neill, D. B. y S. P. Grossman. (1973). Effects of intrastriatal injections of scopolamine on appetitive behavior. *Pharm. Biochem. Behav.* 1: 313-318
- Norgren, R. y C. M. Leonard. (1973). Ascending central gustatory pathways. *J. Comp. Neurol.* 150: 217-238
- Norgren, R. y C. Pfaffmann. (1975). The pontine taste area in rat. *Brain Res.* 91: 99-117
- Paxinos, G. y Ch. Watson. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.
- Peeke, H. V. S. y M. J. Herz. (1971). Caudate nucleus stimulation retroactively impairs complex maze learning in the rat. *Science.* 173: 80-82
- Penfield, W. y B. Milner. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch. Neurol. Psychol.* 79: 475-497
- Pérez de la Mora, M., L. D. Fossani, R. Tapia, L. Teran, R. Pracios, K. Fuxe, T. Hokfelt y A. Ljungdahl. (1981). Demonstration of central gamma aminobutyrate-containing nerve terminals by means of antibodies against glutamate descarboxylase. *Neuroscience.* 6: 875-895
- Peters, D. A. V., P. L. McGeer y E. G. McGeer. (1968). The distribution of tryptophan hydroxylase in cat brain. *J. Neurochem.* 15: 1431-1435
- Poirier, L. J. (1971). The development of animal models for studies in Parkinson's disease. en *Recent advances in Parkinson's disease.* McDowell, F. H. y C. H. Markham (Eds). F. A. Davis Co. Philadelphia, USA.
- Prado-Alcalá, R. A. (1985). Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sci.* 37: 2135-2142
- Prado-Alcalá, R. A., F. Bermúdez-Rattoni, D. N. Velazquez-Martinez y G. Bacha. (1979). Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits. *Life Sci.* 23: 889-886
- Prado-Alcalá, R. A. y G. G. Cobos-Zapain. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Res.* 138: 190-196

- Prado-Alcalá, R. A., S. E. Cruz-Morales y F. A. López-Miró. (1980a). Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neurosci. Lett.* 18: 339-345
- Prado-Alcalá, R. A., J. Grinberg-Zylberbaum, J. Alvarez-Leefmans y H. Brust-Carmona. (1973). Suppression of motor conditioning by the injection of 3M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiol. Behav.* 10: 59-64
- Prado-Alcalá, R. A., J. Grinberg, L. Arditti, M. Garcia-Muñoz, G. R. Prieto y H. Brust-Carmona. (1975). Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiol. Behav.* 15: 283-287
- Prado-Alcalá, R. A., P. Kaufmann y R. Moscona. (1980b). Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12: 249-253
- Prado-Alcalá, R. A., L. Signoret-Edwards, M. Figueroa, M. Giordano y M. A. Barrientos. (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
- Pribram, K. H. y L. Kruger. (1954). Functions of the "olfactory brain". *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 58: 109-138
- Price, J. L. y D. B. Amaral. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J. Neurosci.* 1: 1242-1259
- Ranson, S. W. y S. L. Clark. (1964). The anatomy of the nervous system. 10a ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, USA.
- Richardson, J. S. (1973). The amygdala: Historical and functional analysis. *Acta Neurobiol. Exp.* 33: 623-648
- Roberts, G. W., P. L. Woodhams, M. G. Bryant, T. J. Crow, S. R. Bloom y J. M. Polak. (1980). VIP in the rat brain: Evidence for a major pathway linking the amygdala and hypothalamus via the stria terminalis. *Histochemistry.* 65: 103-119
- Robertson, R.T., S. S. Kaitz y M. J. Robards. (1980). A subcortical pathway links sensory and limbic systems of the forebrain. *Neurosci. Lett.* 17: 161-165
- Robins, E., J. M. Robins, A. B. Croninger, S. G. Moses, S. J. Spencer y R. W. Hudgens. (1967). The low level of 5-hydroxy triptophan decarboxylase in human brain. *Biochem. Med.* 1: 240-251

- Rozin, P. (1969). Central or peripheral mediation of learning with long CS-US intervals in the feeding system. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 67: 421-429
- Rusiniak, K. W., W. G. Hankins, J. Garcia, y L. P. Brett. (1979). Flavor-illness aversions: Potentiation of odor by taste in rats. *Behav. Neural Biol.* 25: 1-17
- Sarter, M. y H. T. Markowitsch. (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review with emphasis on anatomical relations. *Behav. Neurosci.* 99(2): 342-380
- Schoenfeld, T. A. y L. W. Hamilton. (1981). Disruption of appetite but not hunger or satiety following small lesions in the amygdala of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 95: 565-587
- Schwartzbaum, J. S. (1983). Electrophysiology of taste-mediated functions in parabrachial nuclei of behaving rabbit. *Brain Res. Bull.* 11: 68-69
- Shiosaka, S., K. Takatsuki, M. Sakamaka, S. Inagaki, H. Takagi, E. Senba, Y. Kawai, H. Iida, H. Minagawa, Y. Hara, T. Matsuzaki y M. Tohyama. (1982). Ontogeny of somatostatin-containing neuron system of the rat: Immunohistochemical analysis. II. Forebrain and diencephalon. *J. Comp. Neurol.* 204: 211-224
- Smotherman, W. P., J. W. Hennessey y S. Levine. (1976). Plasma corticosterone levels during recovery from LiCl produced taste aversion. *Behav. Biol.* 16: 401-412
- Sorenson, C. A. y B. D. Ellison. (1970). Striatal organization of feeding behavior in the decorticate rat. *Exp. Neurol.* 29: 162-174
- Staines, W. A., J. I. Nagy, S. R. Vincent y H. C. Fibiger. (1980). Neurotransmitters contained in the efferents of the striatum. *Brain Res.* 194: 391-402
- Steinbusch, H. W. M. (1981). Distribution of serotonin-immuno reactivity in the central nervous system of the rat. Cell bodies and terminals. *Neuroscience.* 6: 557-618
- Szabo, J. (1962). Topical distribution of striatal efferents in the monkey. *Exp. Neurol.* 5: 21-36
- Szabo, J. (1970). Projections from the body of the caudate nucleus in the rhesus monkey. *Exp. Neurol.* 27: 1-15
- Thomas, R. K. y A. S. Hill. (1973). The caudate nucleus and avoidance learning: A reevaluation. *Bull. Psychon. Soc.* 1: 346-348

- Torvik, A. (1956). Afferent connections to the sensory trigeminal nucleus of the solitary tract and adjacent structures. An experimental study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 106: 51-141
- Truex, R. y M. Carpenter. (1969). *Human neuroanatomy*. 6a ed. Williams & Wilkins Co. Baltimore, USA.
- Ungerstedt, U. (1971). Adipsia and aphagia after 6-hydroxy dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl) 367: 95-122
- Voshart, K. y D. van der Kooy. (1981). The organization of the efferent projections of the parabrachial nucleus to the forebrain in the rat: A retrograde fluorescent double-labeling study. *Brain Res.* 212: 271-286
- Wang, S. C. y H. L. Borison. (1951). Copper sulfate emesis: A study of afferent pathways from the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.* 164: 520-526
- Wang, S. C. y H. L. Borison. (1952). A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glucosides. *Gastroenterology.* 22: 1-12
- Werka, T., J. Skar y H. Ursin. (1978). Exploration and avoidance in rats with lesions in amygdala and piriform cortex. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 92: 672-681
- Winocur, G. (1974). Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 86(3): 432-439
- Winocur, G. y J. A. Mills. (1969). Effects of caudate lesions on avoidance behavior in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 68: 552-557
- Myers, E. J. y S. A. Deadwyler. (1971). Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. *Physiol. Behav.* 6: 97-103
- Myers, E. J., H. V. S. Peeke, J. S. Elliston y M. J. Herz. (1968). Retroactive impairment of passive avoidance learning by stimulation of the caudate nucleus. *Exp. Neurol.* 22: 350-366