

11261

leg  
10

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

\*EFECTO DE LA LESION ELECTROLITICA DE LOS NUCLEOS INTRALAMINARES  
DEL TALAMO SOBRE RESPUESTAS CONDICIONADAS MOTORAS\*

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS.

AREA FISILOGIA

PRESENTA: BIOL. BERTHA PRIETO GOMEZ

ASESOR: DR. HECTOR BRUST CARMONA.

FALLA DE ORIGEN

1986.



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.

# C O N T E N I D O

PAG.

RESUMEN 3

ABSTRACT 4

PROLOGO 5

INTRODUCCION 8

METODO 45

RESULTADOS 60

DISCUSION 81

REFERENCIAS 95

## RESUMEN.

Se ha propuesto que las respuestas condicionadas motoras son el resultado de la actividad de un circuito neuronal específico. Este circuito está formado por un sistema aferente, uno de integración y uno eferente. La complejidad del sistema reside en la porción integradora, la cual debe procesar la información aferente y relacionarla con los mecanismos de memoria, motivación, estado de alerta, entre otros. Existen evidencias que sugieren que el núcleo caudado es un centro integrador de un circuito neuronal utilizado en el aprendizaje motor. La porción aferente de este circuito, estaría constituida por algunos núcleos talámicos intralaminares, con quienes el núcleo caudado mantiene relaciones anatómicas y fisiológicas. Para analizar la participación de estos núcleos intralaminares en el aprendizaje motor, se realizaron lesiones electrofíticas ya sea en uno ó en varios de los siguientes núcleos talámicos en ratos: centro mediano (CM), dorso mediano (DM) y centralis medialis (CMlis). Posteriormente a la lesión se estudió la capacidad de los animales para adueñir una respuesta de presionar una palanca y de prevención pasiva. Los sujetos fueron colocados en una cámara de condicionamiento tipo Skinner y se les entrenó a presionar una palanca (respuesta condicionada motora; RCM); cada vez que esto ocurría el sujeto recibía 0.5 ml. de leche como reforzador. También a estos sujetos se les entrenó a suprimir esta respuesta (supresión de la respuesta condicionada motora; SRCM) cuando se omitía un estímulo discriminativo (iluminación sobre la palanca). El condicionamiento de prevención pasiva se realizaba colocando al animal en una cámara de 2 compartimentos. En una primera sesión se determinaba el tiempo que el animal tardaba en pasar de uno a otro compartimento. En esta segunda compartimento se le aplicaban 3 choques nociceptivos. En la segunda sesión o de prueba, se observaba si el sujeto cruzaba hacia el compartimento en el que había recibido los choques nociceptivos. Un animal aprendía cuando en la segunda sesión no cruzaba al segundo compartimento durante al menos 600 ses. Los animales que no adueñieron la respuesta de presionar la palanca fueron condicionados a prevenir activamente (saltando de un sitio a otro) un estímulo nociceptivo y a inhibir esta respuesta, ante la presencia de estímulos discriminativos adecuados (luz y sonido). Los resultados indican que los grupos de animales con lesiones en CM-DM-CMlis; CM-DM y CMlis fueron quienes mostraron mayores alteraciones en las respuestas analizadas. Aunque la mayoría de los animales presentaron alteraciones motoras importantes, y no mostraron la respuesta de presión de palanca, éstos fueron capaces de escapar y prevenir choques eléctricos; lo que sugiere que este tipo de lesiones pueden afectar el proceso del aprendizaje. Sin embargo, estos datos no permiten discriminar si los núcleos afectados, constituyen la porción aferente o eferente del circuito neuronal responsable de respuestas condicionadas motoras.

## ABSTRACT

It has been suggested that learned responses result from the activity of a specific neuronal circuitry. This circuitry includes several elements such as an afferent, an integrative and an efferent portion. The integrative portion is the most complicated part in this circuitry, because this portion has to process the afferent signals with those coming from other cerebral activities such as memory, motivation, wakefulness, etc. There are several evidences which suggest that the caudate nucleus is the integrative portion in the circuitry used in some motor learned responses. The afferent part of this circuitry could be represented by some intralaminar thalamic nuclei. The caudate nucleus has both, anatomical and physiological relations with these nuclei. Electrolytic lesions were made either in one or several of the following thalamic nuclei in cats: centromedian (CM), dorsalis medialis (DM) and centralis medialis (CMLis). Following the lesions, the ability of the animals to acquire a lever pressing response and an one-trial passive avoidance response was analyzed. Cats were introduced in a Skinner type conditioning cage, and trained to press a lever (motor conditioned response MCR). Each time the animal performed such response, it obtained milk (0.5 ml). The cats were also trained to suppress such response (suppression of the motor conditioned response; SCMR) when a discriminative stimulus (light off above the lever) was omitted. The one-trial passive avoidance conditioning was performed in a two compartments chamber. The latency to cross from the first compartment to the second one, was determined. Once the animal had passed to the second compartment, three nociceptive stimuli were applied through an electrofiable grid located in the floor of this compartment. Twenty-four hours later, the latency to cross from the first to the second compartment was again measured over a maximum time of 600 sec. (learning criterion). The animals which did not acquire the response of lever pressing were then conditioned to avoid actively (by jumping from a place to another) a nociceptive stimuli. The animals were also trained to suppress such response. The results showed that the animals which had lesions that encompassed the following nuclei: CM-DM-CMLis; CM-DM and CMLis, exhibited the most important alterations in the analyzed responses. Most of the lesioned animals failed to press a lever, although they were able to escape and avoid the nociceptive stimuli, which suggests that the lesions could induce alterations in the learning process. However, these data do not allow to determinate if these nuclei belong to the afferent or efferent portion of the neuronal circuitry responsible for the acquisition and manifestation of the motor conditioned responses.

## PROLOGO

Dentro del proceso de la evolución, las especies que han alcanzado el nivel más elevado en la escala animal, son aquellas en las cuales la adaptación ha sido más integral y completa. El cambio morfológico, estructural ó incluso conductual que presentan los organismos como respuesta a un cambio en las características del medio ambiente ha sido considerado como un proceso adaptativo. Dentro de este proceso, el aprendizaje es un mecanismo adaptativo por excelencia. Este mecanismo se refiere a cambios conductuales que se manifiestan casi inmediatamente después de ocurrido el cambio ambiental. Estos cambios además, pueden perdurar por poco tiempo o durante toda la vida del individuo, manifestándose así el concepto de memoria.

El aprendizaje es un cambio dinámico adaptativo que presenta la mayoría de los organismos del reino animal. Si bien, desde los animales inferiores es posible hablar de aprendizaje, éste alcanza su máxima expresión en el hombre. Aunque existe un número incontable de especialistas en el estudio del aprendizaje, la mayoría de ellos realiza sus investigaciones a través de observar la conducta del individuo y de ahí establecen hipótesis, conjeturas, inferencias o teorías sobre algunos aspectos conductuales del aprendizaje, incluyendo los mecanismos cerebrales responsables de éste.

## PROLOGO

No es trivial el mencionar que existen casi tantas teorías del aprendizaje como grupos que lo estudian. Evidentemente, el principal problema que impide la unificación de estas teorías, es el desconocimiento de los mecanismos cerebrales subyacentes a este proceso adaptativo. Debido a la complejidad estructural del sistema nervioso de la mayoría de los animales, la tarea de descubrir y describir los procesos cerebrales del aprendizaje es realmente sigantezca. Algunos autores han buscado modelos cerebrales poco complicados estructuralmente, y han recurrido a los animales invertebrados. Los resultados obtenidos en ellos son muy significativos en el sentido de que muestran cómo cambios conductuales adaptativos inducen cambios estructurales, sobre todo a nivel de la sinapsis. En este contexto, se establecen nexos indiscutibles sobre la relación materia-conducta.

Estos cambios estructurales que pueden ser temporales o permanentes, constituyen el fenómeno de "plasticidad neuronal", fenómeno que sustenta las bases del aprendizaje. A nivel de animales invertebrados, los cuales poseen sistemas nerviosos formados por sólo algunos miles de neuronas, ha sido descrita toda una serie de fenómenos plásticos neuronales que explica suficientemente mucha de la conducta aprendida de estos individuos. La extrapolación de estos hallazgos hacia animales superiores puede, sin embargo, ser pelisrosa. La principal limitación de esta extrapolación, se encuentra en el hecho mismo de la evolución, la cual ha dotado no necesariamente de los mismos mecanismos de acción a los órganos de los animales de las diferentes especies.

## PROLOGO

El mostrar que estos cambios plásticos ocurren también en organismos superiores, es la tarea actual de un gran número de investigadores. Sin embargo, la complicación inmediata de esta búsqueda es precisamente el localizar el sitio donde estos cambios plásticos deben de ser encontrados. Así, el primer escalón de esta labor consiste en localizar aquellas estructuras responsables de algún proceso de aprendizaje con la intención de tratar de caracterizar algún "cambio plástico" en ella. El presente trabajo intenta o pretende localizar una de estas estructuras responsables de un tipo de aprendizaje motor.



## INTRODUCCION

Desde un punto de vista neurofisiológico, existen varias teorías que tratan de explicar los fenómenos de aprendizaje. Una vez que se define a la neurona y al arco reflejo como la unidad anatómica y funcional respectivamente, del sistema nervioso central, surgen dos líneas de pensamiento, antagónicas en algunos puntos, que proponen modelos neurofisiológicos subyacentes a los fenómenos de aprendizaje (63).

Una de estas líneas, conocida como la teoría celular conexionista, sostiene que los contactos anatómofuncionales entre las células nerviosas, estructuras conocidas como sinapsis, son el sitio específico donde se llevan a cabo ciertos cambios estructurales que dan por resultado el proceso conductual conocido como aprendizaje (60). De acuerdo a esta teoría, el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas, o la facilitación de las ya existentes, constituiría la base neural del aprendizaje. Este crecimiento o facilitación sería estimulado por la actividad eléctrica repetida de estas células, lo cual se produciría cada vez que se somete al sujeto al paradigma experimental del aprendizaje (64).

## INTRODUCCION

Así, de acuerdo con este punto de vista, la actividad eléctrica constante de las neuronas favorece el desarrollo de sus conexiones con otras células. Si esto se extrapolara a sistemas neuronales entrelazados funcionalmente, entonces este incremento de conexiones provocaría una mayor disponibilidad y distribución de las entradas y salidas del sistema. Esta situación podría activar a más porciones del mismo sistema, o incluso procurar la interconexión entre éste y otros sistemas (64).

Uno de los exponentes de esta teoría lo fué el ilustre histólogo Ramón y Cajal. Este autor (21), observó que con la madurez del animal, situación que se asocia con un mayor grado de experiencia, los árboles dendríticos de sus neuronas son mayores y presentan un mayor número de espinas -sitios donde se efectúa el contacto sináptico- comparados con los árboles dendríticos de neuronas provenientes de animales jóvenes, recién nacidos o en estado embrionario (22). Cajal postuló que fenómenos del tipo del aprendizaje podrían sustentarse biológicamente al inducirse la formación de nuevas sinapsis, por mejorar la eficiencia de las sinapsis ya existentes o por ambos mecanismos actuando al unísono.

Varios autores han intentado encontrar apoyo a esta teoría a través de los experimentos de uso y desuso; este concepto, que implica una mayor y menor actividad sináptica respectivamente, supone que si la actividad dentro de una conexión bien definida entre 2 células es capaz de influenciar la transmisión subsecuente a través de la misma conexión, entonces con el uso y el desuso deben encontrarse cambios

estructurales en las sinapsis (9).

Estos experimentos definitivamente han mostrado que existen cambios tanto morfológicos como funcionales cuando una sinapsis es sobre o subestimulada. Sin embargo, los resultados encontrados no siempre muestran lo que se esperaría. Por ejemplo, varios estudios (42, 43) han mostrado que cuando la transmisión sináptica es reducida o abolida al seccionar el nervio o por el uso de bloqueadores sinápticos, la membrana postsináptica incrementa su reactividad al neurotransmisor. Esto parece mostrar que el desuso hace más sensible a la sinapsis hacia el mediador químico, lo que se opone al punto de vista de que el sobreuso favorece la eficiencia de la sinapsis mientras que el desuso tiene el efecto contrario (76, 77).

Otra línea de pensamiento que intenta establecer las bases neurofisiológicas del aprendizaje, supone que la información necesaria para que el sujeto realice una tarea aprendida está almacenada en el campo bioeléctrico generado por la actividad de muchas neuronas y no en las vías específicas con sus conexiones existentes o pre-existentes, como lo postuló la teoría celular-conexionista (10). Es con base en esta suposición por lo que esta teoría es conocida como la de campo-agresado.

Probablemente uno de los iniciadores de esta línea de investigación del aprendizaje fue Lashley, quien después de una serie importante de experimentos (69, 70), postuló su teoría de acción de masas y equipotencialidad. En sus trabajos relacionados con ablaciones extensas del cerebro y aprendizaje en laberinto, Lashley

mostró que la severidad del defecto conductual posterior a la cirujía cerebral dependía no de su localización sino de la extensión de la lesión. Para Lashley, la integración de los mecanismos necesarios para el aprendizaje no puede ser expresada en términos de conexiones entre neuronas específicas; este mecanismo adquirido se debe más que nada a la relación dinámica de las diferentes partes del sistema nervioso y no a los detalles de su diferenciación estructural por muy específicos que éstos puedan parecer (70).

Existen otros tipos de evidencias experimentales que apoyan la teoría de campo agregado. Por ejemplo, las observaciones de Ukhomsky sobre la dominancia refleja de la médula espinal (106). Este autor mostró que la estimulación prolongada de las raíces dorsales de la médula espinal, las cuales son de modalidad polisensorial, facilita posteriormente cualquier tipo de actividad refleja de las mismas. Posteriormente Rusinov (97), observó que la aplicación de una corriente directa de baja intensidad con el ánodo en la región cortical motora que representa al miembro anterior o posterior del conejo produce un foco dominante de excitación. Esta corriente, no producía ningún efecto observable; pero su combinación con un estímulo fótico o auditivo inducía que el animal moviese la extremidad correspondiente a la región motora cerebral que estaba siendo polarizada. Este efecto podía durar varias horas después de interrumpida la corriente.

Para explicar tales hallazgos, Rusinov suscribió la formación de interconexiones entre estos dos "analizadores", el motor y el sensorial, infiriendo que los campos de corriente extracelular generados por la estimulación polarizante ejercen una influencia electrotónica sobre una amplia población de células. Este mismo autor suscribió que esta polarización juega un papel imprescindible en la formación de conexiones temporales de la corteza cerebral (97).

Otros resultados que apoyan la teoría de campo-agresado, la constituyen los hallazgos de Morrel (78, 80), quien al efectuar registros de la corteza cerebral durante el aprendizaje, observó cambios importantes en la polaridad de tipo anódico en las zonas que según él, analizan los estímulos que se presentan durante el paradigma experimental. Si se polariza a la corteza previamente al aprendizaje, entonces los sujetos requieren un número significativamente menor de asociaciones para adquirir tal aprendizaje. Estos datos sugieren que las corrientes polarizantes confieren a las células polarizadas la propiedad de retener alguna representación de la experiencia previa.

Sin embargo, muchos de los conceptos vertidos por la teoría de campo agresado han sido refutados; los trabajos de Lashley, por ejemplo, fueron criticados puesto que en la época cuando estos fueron realizados, se desconocía aún la topografía detallada de la corteza cerebral de la rata. Además de que sus lesiones nunca se circunscribieron a simples regiones o áreas funcionales como él las llamó, finalmente este autor no empleó técnicas estrictas para sus manipulaciones quirúrgicas, lo que provocó que estas lesiones se

## INTRODUCCION

extendieran por procesos infecciosos. También se le criticó debido al tipo de aprendizaje que empleó, aprendizaje de laberinto, el cual no permite probar adecuadamente la localización de una función (79).

En la actualidad la mayor parte de los investigadores en el campo de la neurofisiología del aprendizaje, supone que es necesaria la existencia de circuitos neurales específicos a fin de explicar una gran cantidad de conductas, incluyendo las aprendidas, que muestra el animal. Se ha mostrado que la facilitación de las actividades neurales, fenómeno necesario para que ocurra el aprendizaje, sólo puede explicarse con base en la existencia de circuitos neuronales específicos. Así, tanto los conceptos vertidos por Forbes (37), en la reflexología de la médula espinal, como aquellos propuestos por Lorente de Nó (73), para algunos de las funciones del tallo cerebral, hasta los conceptos de Hubel y Weisel (51, 52) sobre el análisis morfofuncional de la vía visual de los vertebrados, postulan la existencia de circuitos neuronales específicos como única alternativa para explicar tales funciones.

Finalmente, al desarrollarse el concepto de neurona central -esto es, una célula que presenta todas las propiedades y características de una neurona típica del SNC, como son: la producción de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores, su potencialidad para integrar múltiples señales de entrada, los fenómenos de oclusión, suma espacial y suma temporal, orla subliminal etc.- surgen nuevas hipótesis sobre las bases neurofisiológicas del aprendizaje con base en la teoría celular conexionista. Algunas de las más importantes son

las de Kornorski (66) y la de Gerard (39), las cuales suscriben la dependencia del aprendizaje con los circuitos reverberantes de la corteza cerebral.

Una de las hipótesis más recientes, derivada de la teoría celular-conexionista, es la de Eccles (29), la cual se basa en el concepto de eficiencia sináptica. Eccles (31) propone que la activación repetida de la sinapsis aumenta su eficacia al producir un cambio permanente en su estructura fina. Así, si suponemos que una entrada sensorial cualquiera genera una activación en las neuronas centrales, y que esta activación es única y específica para esa modalidad sensorial, entonces una estimulación subsecuente de esa entrada sensorial, utilizaría básicamente aquellas mismas neuronas facilitadas, puesto que serían las que poseen un umbral más bajo. De tal manera que cada vez que esta estimulación se repita, siguiendo el mismo patrón de activación, la vía estará cada vez más facilitada. Estos cambios pueden tener una duración de días o semanas (29).

A pesar de todos estos antecedentes, podemos mencionar que aún no ha sido posible establecer una relación causal entre una modificación en la estructura o función y el aprendizaje. Quizá sea interesante mencionar que algunos autores como Hydén (53), han descrito cambios neuroquímicos posiblemente relacionados con el aprendizaje. Este autor describió que la estimulación vestibular continua producida por cambios rotacionales, horizontales y verticales, bruscos y continuos en conejos, produce un incremento de hasta el 25 % en el contenido de ácido ribonucleico en las células nerviosas del núcleo de Deiters, y

## INTRODUCCION

en neuronas de la formación reticular. Este cambio, según este autor, se relaciona estrechamente con la zona que participa en esta función.

La principal conclusión derivada de los trabajos de Hydén, es que algunos factores ambientales, estímulos necesarios para inducir el aprendizaje, son capaces de provocar una estimulación del genoma de las neuronas comprometidas, y que esta respuesta puede ser caracterizada en términos bioquímicos. Los trabajos de Hydén y otros relacionados, han sido criticados debido a que no necesariamente la porción del sistema nervioso central por ellos estudiada o analizada, es aquella donde las propiedades plásticas o estructurales dinámicas se llevan a cabo, ni siquiera si realmente esta respuesta aprendida depende de estas porciones, ya que no necesariamente las porciones que intervienen en el análisis de los estímulos incondicionados deben asumir los cambios plásticos (32).

Aunque han sido postulados numerosos mecanismos para estos cambios plásticos, entre los que se encuentran el incremento en el tamaño de los contactos sinápticos especializados, aumento del tamaño de las espinas dendríticas, mayor número de vesículas sinápticas, aumento de las densidades ópticas de las sinapsis, la presencia acrecentada de organelos localizados en los botones terminales, mayor número de colaterales sinápticas, etc., ninguna de estas variaciones podrá ser bien documentada hasta que no sea posible identificar un circuito neuronal en el cual una función bien definida haya sido alterada por procesos de aprendizaje o de algún otro equivalente.



## INTRODUCCION

Las objeciones a los trabajos que han intentado establecer nexos entre los fenomenos de aprendizaje y aquellos cambios plásticos responsable de ellos, han desencadenado una tendencia que prevalece hasta la actualidad y que consiste en la búsqueda de los circuitos neuronales que son capaces de sustentar fenomenos de aprendizaje en una forma especifica.

Una vez localizados estos circuitos, el paso lógico a seguir, es someterlos a un análisis cualitativo y cuantitativo desde un punto de vista morfológico y neuroquímico, lo que entonces daría la pauta para conocer en que consisten, estructural o neurofisiológicamente, los cambios que sustentan al aprendizaje y cuáles son las bases estructurales de la plasticidad del sistema nervioso central. El poseer esta información podrá servir para postular algunos principios generales sobre los cuales descansaría el aspecto neurofisiológico de la actividad nerviosa superior.

Muy probablemente la mejor situación para estudiar al aprendizaje desde un punto de vista neurofisiológico, sería la de contar con un sistema neural en el cual la estimulación conductual repetida muestre la induccion de cambios estructurales permanentes, o de larga duración, en las sinapsis y como consecuencia, cambios en la conducción de los impulsos nerviosos o en cualquier otra forma de respuesta neural. El contar con un sistema así, nos proveería de un modelo celular del aprendizaje en los mamíferos de los cuales la extrapolación a los seres humanos fuese más aceptable.

## INTRODUCCION

Varios autores han empleado sistemas nerviosos de animales relativamente simples, como los moluscos, para tales finalidades. Sin embargo, en el caso de los vertebrados, en los cuales la estructura de su sistema nervioso central es más compleja, no ha sido posible hasta la actualidad el conocer con exactitud cuales son los elementos neuronales que forman un circuito que a su vez sustenten una conducta adquirida. A pesar de ello, se han descrito fenómenos plásticos en preparaciones derivadas del sistema nervioso central de vertebrados.

Por ejemplo, Larrabe y Bronk (68), mostraron que después de la conducción de varios impulsos a través de las sinapsis ganglionares, hay una facilitación específica para los impulsos subsecuentes que atravesarán tal sinapsis. Esta facilitación que puede persistir por varios minutos, fué denominada por estos autores como potenciación postetánica. Curiosamente, en los animales invertebrados como la *Aplysia*, autores como Brunner y Tsuc (11) mostraron que la estimulación repetida de las fibras presinápticas al ganglio abdominal de estos animales, produce un efecto contrario a la potenciación postetánica, al cual ellos le denominaron depresión postetánica. Con base en estos hallazgos, los autores advierten del riesgo que representa el extrapolar resultados encontrados en animales inferiores hacia los superiores.

Quizá el intento más completo para correlacionar aspectos conductuales con aspectos neurofisiológicos en sistemas nerviosos simples, lo constituyen los trabajos de Kandel y cols. (62). Estos autores consideran que el requisito indispensable para realizar un

## INTRODUCCION

estudio efectivo del aprendizaje es la selección de una conducta que pueda ser analizada a nivel celular. Con esta meta en mente, los autores han logrado caracterizar sobre una base célula-célula, a todo el circuito neuronal responsable del reflejo de retiramiento de la asalla en un animal invertebrado, la *aplysia marina* (61).

En dos tipos de aprendizaje, habituación y sensibilización, estos autores han logrado localizar aquellos sinépsis claves en las cuales se producen cambios estructurales que sustentan estos aprendizajes, y además han localizado el tipo de cambio "plástico" que se sucede. En el caso de la habituación, ésta se asocia con una disminución en la liberación del mediador químico en las sinépsis que realizan las neuronas aferentes con las motoneuronas que inervan a los músculos de la asalla (61). Se mostró también que el número de sinépsis entre las neuronas sensoriales se reduce cuando la habituación es persistente, pero que éste puede recuperarse si la habituación cesa (61).

En el caso de la sensibilización, ésta es resultado de un incremento de la eficacia sinéptica en las mismas sinépsis donde se lleva a cabo la habituación (63). Los resultados mostrados por Kandel y su grupo, constituyen una prueba fehaciente y ya molecularmente materializada del papel importante que juegan los circuitos neuronales específicos en el aprendizaje. Además, de que se hace ya inminente la asociación entre un cambio plástico específico y un cambio conductual observable (62).

## INTRODUCCION

El estudio de la conducta adquirida a través del aprendizaje en el laboratorio, implica la necesidad de contar con un modelo experimental adecuado, en el cual sea posible controlar hasta el máximo una serie de variables, que afectan al aprendizaje, y que en las condiciones de habitat normal serian imposibles de controlar. De hecho, podemos afirmar que el estudio del aprendizaje bajo una perspectiva científica, se inició cuando I. Pavlov establece las bases de un modelo experimental de laboratorio conocido como condicionamiento (84).

Pavlov mostró que la presentación de un estímulo (estímulo condicionante), que por si mismo no generaba una determinada respuesta, cuando éste era inmediatamente seguido por un estímulo (estímulo incondicionado) capaz de generarla, se producía un notable aumento en la presentación de dicha respuesta y finalmente terminaba por inducirla cuando este estímulo condicionante se presentaba solo (84). Así, si un perro que inicialmente salivaba sólo en presencia de un estímulo incondicional, como lo sería el alimento, después de un número determinado de asociaciones del sonido de una campana con el alimento, se desarrollaba gradualmente la respuesta de salivación ante la sola presentación del sonido (85).

Este autor llamó reflejo condicionado a esta respuesta, encontrando que ésta se producía únicamente si el estímulo condicionante (sonido) precedía al incondicional (alimento). Si el sonido de la campana se presentaba después del alimento, el condicionamiento no se realizaba. Pavlov aplicó el termino de

## INTRODUCCION

condicionamiento a la situación en la que se requieren dos estímulos: el incondicional (EI), que provoca por sí mismo una respuesta específica o incondicionada (RI) y el estímulo condicionante (EC) que no provoca tal respuesta, cuando más una respuesta de orientación (34).

Al presentarse los dos estímulos con una relación temporal y después de varias asociaciones, el estímulo condicionante finaliza por generar la respuesta inicialmente provocada por el estímulo incondicional, que ahora es llamada respuesta condicionada (RC). Este tipo de condicionamiento se conoce como clásico o pavloviano. Es de observarse que en este modelo de aprendizaje, el animal no actúa sobre el medio ambiente para modificar la presentación del estímulo incondicional. Siendo las respuestas incondicionadas del sujeto generalmente del tipo reflejo (84).

Otro de los modelos del aprendizaje ampliamente utilizado es el condicionamiento instrumental. La principal diferencia entre este condicionamiento y el clásico, estriba en que en el primero, la conducta del animal es un instrumento para la producción de una recompensa o para evitar un castigo, es decir dependiendo de las características de la respuesta generada por el animal ante un estímulo, ésta será o no será reforzada (39).

Otra diferencia importante entre los condicionamientos clásicos e instrumentales, es el hecho de que en el condicionamiento clásico es necesario, primero presentar el estímulo reforzante (EI) para provocar la respuesta (RI), mientras que en el instrumental el sujeto debe dar

## INTRODUCCION

Primero una respuesta para poder recibir un estímulo incondicional (113). Hilgard y Marquis (48) señalan además que otra diferencia entre los dos condicionamientos es que en el clásico, la respuesta condicionada y la incondicional siempre son la misma, mientras que en el condicionamiento instrumental, éstas son siempre distintas.

Un ejemplo de los primeros estudios con este modelo de aprendizaje, fué la caja problema de Thorndike (40). En este instrumento, un gato hambriento se colocaba dentro de una caja con tablas verticales que le permitian ver un trozo de carne que se encontraba fuera de ella, el animal tenía que hacer algunas manipulaciones (arretar una aldaba o Jalar una cadena) para escapar de la caja y obtener el alimento.

Posteriormente Skinner modificó la caja poniendo un aditamento, generalmente una palanca, que al accionarla, el animal puede recibir una recompensa o un castigo de acuerdo al paradigma experimental que se utiliza o bien a la hipótesis que se desea analizar.

Otro tipo de condicionamiento instrumental es el llamado de prevención, en el cual el sujeto aprende a retirarse o alejar un miembro ante una señal para evitar un estímulo nocicentivo (escape y prevención activa) o bien el animal debe aprender a no moverse para evitar el estímulo doloroso (prevención pasiva) (72).

Uno de los primeros intentos científicos que pretendían encontrar los mecanismos neuronales subyacentes al condicionamiento, fueron los estudios realizados por el mismo Pavlov. Después de una larga serie

## INTRODUCCION

de estudios experimentales, Pavlov concluyó que tanto el aprendizaje como la "disciplina" y la "educación" no eran más que una larga cadena de reflejos condicionados (86). Estos reflejos resultaban de la activación que se realizaba a lo largo de una vía determinada del sistema nervioso; activación que resultaba de la presentación de los estímulos.

Pavlov suscribió que cada elemento del aparato receptor periférico del estímulo tenía una representación en la corteza de los hemisferios cerebrales por medio de una neurona propia central. De esta manera, todos los receptores estaban representados en la corteza por un grupo de neuronas que se activaban al recibir un impulso desde la periferia. La activación de una zona cortical no generaba una excitación localizada exclusivamente a dicha región, sino que se irradiaba de manera tal que podía alcanzar los centros de los reflejos absolutos (innatos, incondicionados). Como consecuencia se formaban conexiones temporales o asociaciones entre los 2 puntos que daban como resultado el reflejo condicionado (86).

Las asociaciones que se realizaban en regiones del sistema nervioso diferentes de la corteza cerebral, suponía eran momentáneas y fugaces, lo que impedía la formación de reflejos condicionados. Este mismo autor suscribió que la aparición de las conexiones en los hemisferios cerebrales se debía a la gran reactividad y a la capacidad de este segmento del sistema nervioso, para retener las impresiones. Para este autor, la porción del sistema nervioso central que sustentaba el condicionamiento residía exclusivamente en la corteza

## INTRODUCCION

cerebral (85).

Pavlov (86) consideró que la función fisiológica principal de los hemisferios cerebrales era la de adquirir continuamente innumerables estímulo-señales condicionantes que se sumaban al número limitado de estímulos incondicionados innatos, logrando de esta forma que los instintos de los animales se satisficieran mejor y que el organismo alcanzara más posibilidades de afianzarse a su medio ambiente (86).

Estas postulaciones sirvieron de base a los estudios de Anokhin, quien estableció una nueva concepción en la arquitectura fisiológica general del reflejo condicionado. De acuerdo con este autor, los reflejos condicionados son el resultado de una interacción de varios reflejos innatos con un cierto grado de complejidad (7). De esta manera, la arquitectura y fisiología de los reflejos condicionados son mejor comprendidos si éstos son analizados por etapas.

La figura 1 esquematiza este punto de vista, puede observarse que la primera etapa de este proceso consiste en la activación de los sistemas aferentes del sistema nervioso central; en otras palabras, se trata de la detección y transducción de los cambios (estímulos) del medio ambiente, así como de la conducción de las señales eléctricas que éstos provocan. Esta etapa propuesta como "síntesis aferente" se inicia desde la activación de los transductores sensoriales, los cuales informan al organismo (cerebro) de las condiciones tanto del medio ambiente externo como del interno. Esta información contiene tanto componentes somáticos (motores) como vegetativos (componentes cardíacos, respiratorios, vasculares, hormonales etc.).



## INTRODUCCION

Según este autor (8), la información alcanza los centros analizadores a través de 2 sistemas; el sistema sensorial específico representado primordialmente por las vías lemniscales, y el sistema inespecífico cuyo componente estructural sería la formación reticular del tallo cerebral. La actividad de este último sistema es, a juicio de Anokhin, una condición indispensable para la existencia de cualquier interacción o interconexión entre las "excitaciones específicas", producidas por los estímulos condicionantes e incondicionados, a nivel de la corteza cerebral. Esto significa que la asociación de los estímulos que actúan sobre el organismo, ya sea en forma simultánea o sucesiva, establece el aprendizaje sólo si el efecto activador de la formación reticular se ha propagado hacia la corteza cerebral (8).

La segunda etapa en la arquitectura de la formación del condicionamiento, propuesta por Anokhin, consiste en la formación del "aceptor de acción". En esencia, este mecanismo es el resultado final de la etapa de la "síntesis aferente" y consiste básicamente en la suma algebraica de las excitaciones e inhibiciones aferentes que deben entrar a la corteza cerebral e iniciar la acción refleja. Una analogía psicológica del concepto de aceptor de acción, corresponde al momento en que surge la "idea", la "intención" o la "meta" para ejecutar una determinada acción (7).

El aceptor de acción es un sistema anticipatorio que podría predecir el resultado final de la acción refleja y sus posibles consecuencias. Este autor suscribió que la formación del aceptor de

## INTRODUCCION

acción ha sido el factor decisivo en la organización de la conducta adaptativa de los animales debido a que elimina el caos entre la elección y la elaboración de los actos individuales de una conducta (7).

La tercera etapa conocida como la formación del aparato "efector de la reacción", dependerá básicamente de la decisión que se haya tomado con el aceptor de acción. el rasgo característico de esta integración efectora es el hecho de que cada uno de sus componentes periféricos funcionantes esté armoniosamente relacionado a los otros componentes y juntos constituyen la conducta o reflejo condicionado. La evaluación de las acciones eferentes integradas debe tomar en cuenta 3 peculiaridades fisiológicas:

- a) Es el resultado directo de la síntesis aferente
- b) Se forma a lo largo del curso de la elaboración del reflejo condicionado dado.
- c) Tiene una arquitectura fisiológica vertical, es decir, siempre incluye componentes corticales y subcorticales; esto está claramente demostrado por el hecho de que participan componentes vegetativos en el reflejo condicionado (7).

Finalmente la activación de este sistema lleva al desarrollo de la respuesta condicionada misma.

## INTRODUCCION

La cuarta y última etapa en la teoría de Anokhin, susiere una reactivación de receptores, resultado de la actividad de los sistemas eferentes, esta reactivación al actuar nuevamente sobre los aceptores de acción, modularia la respuesta de tal manera que ésta podría aumentar o disminuir en el tiempo, dependiendo del resultado de la respuesta refleja (7). Esta reactivación aferente, alcanzaria otra vez a la síntesis aferente a través de los mismos aceptores de acción. De esta forma, la excitabilidad de los sistemas de la síntesis aferente y de los aceptores de acción es ampliamente modificada por las aferencias desencadenadas durante y consecutivamente a la respuesta refleja (7).

El mecanismo descrito por Anokhin como la cuarta etapa en la arquitectura de los reflejos condicionados la desarrolló mucho antes de que la cibernética propusiera el concepto de retroinformación (Biofeedback) o de servomecanismos.

Uno de los grandes méritos en el trabajo de Anokhin consistió en establecer una relación muy importante entre porciones específicas del SNC y el aprendizaje. Además, desde un punto de vista conductual, establece un patrón temporal muy claro de los procesos necesarios que requiere el individuo a fin de aprender.

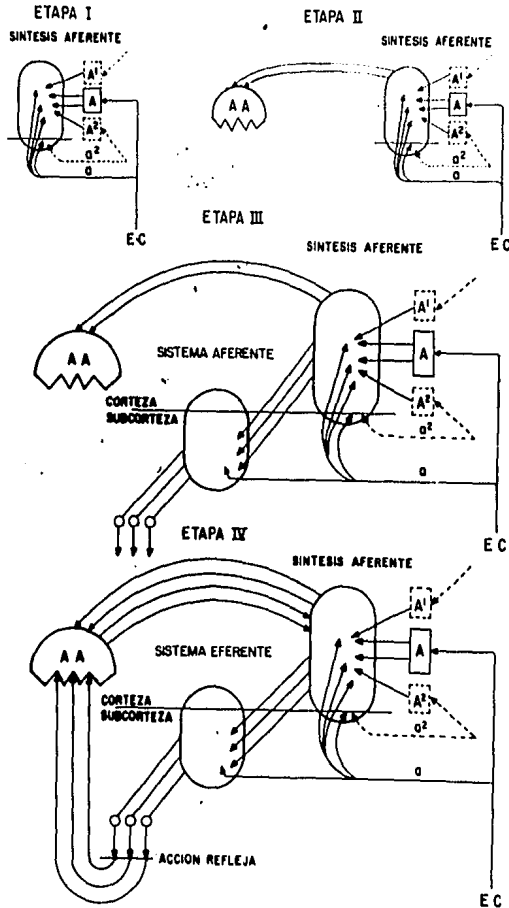


Figura 1.- Diagrama propuesto por Anokhin, el cual describe las etapas sucesivas en la formación de la arquitectura de los reflejos condicionados. Este autor sugirió 4 diferentes etapas y determinó los sitios anatómicos donde éstas se efectúan. EC = Estimulo condicionado; AA, A, A' y A'' = Diferentes Modalidades Sensoriales; AA = Aceptor de Acción.

## INTRODUCCION

Otra concepción estructural, muy aceptada actualmente, en la formación de los reflejos condicionados, fué planteada por Eccles (31), y se representa en la figura 2. Según este esquema, un estímulo incondicional (EI) activa una vía específica que genera actividad en un centro de recepción produciendo una respuesta incondicional. El estímulo condicionante (EC) a su vez, provoca impulsos aferentes a lo largo de la vía para este tipo de estimulación hasta alcanzar un centro en donde convergen los efectos tanto del estímulo condicionante como del incondicional. Algunas neuronas son activadas tanto por impulsos llevados por colaterales de la vía incondicional como de la condicionante.

Este grupo neuronal forma el llamado "centro" de convergencia (CC), donde se propone que se efectúan dos acciones; una de facilitación sináptica desencadenada por los potenciales post-sinápticos, los cuales causan la descarga de impulsos de algunas neuronas que en otras circunstancias permanecerían silentes en el centro de convergencia. La otra acción es de un incremento de la eficiencia de los botones sinápticos a causa del sobreuso.

La descarga de impulsos del centro de convergencia desarrolla un patrón especial espacio-temporal de impulsos en la red neuronal (RN), la cual puede ser un sistema neuronal localizado, por ejemplo, en la corteza cerebral. Este patrón espacio-temporal es desarrollado en parte por los potenciales postsinápticos (PPS) provocados por los impulsos aferentes, los que a su vez son desencadenados por la presentación de los estímulos incondicional y condicionante (31).

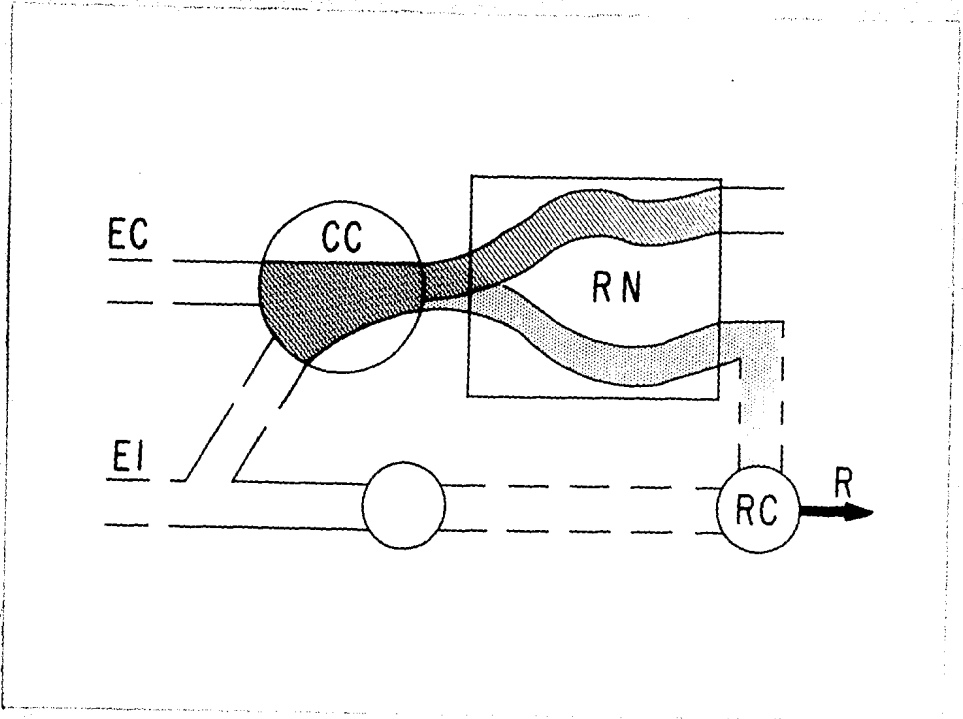


Figura 2.- Esquema propuesto por Eccles el cual muestra los mecanismos que se suceden en el sistema nervioso central durante el aprendizaje. Para este autor, la porción más importante radica en los centros de convergencia. EC = Estímulo Condicionante; EI = Estímulo Incondicionado; CC = Centro de Convergencia; RN = Red Neuronal; RC = Reflejo Condicionado; R = Respuesta.

Es evidente que si las descargas de impulsos dentro de la red neuronal son organizadas tanto por el estímulo incondicional como por el condicionante en una estrecha secuencia temporal y con un número adecuado de repeticiones, entonces el incremento en la eficiencia

## INTRODUCCION

sináptica, tanto en el centro de convergencia como en la red neuronal, provocaría que una vez establecido el condicionamiento, la presentación única de los impulsos desencadenados por el estímulo condicionante, fueran efectivos para provocar el mismo patrón de impulsos en la red neuronal. Esto finalmente produciría la respuesta específica, obteniéndose así un reflejo condicionado (RC). Se ha propuesto repetidamente que esta propiedad básica de plasticidad sináptica está más desarrollada en la corteza cerebral. Sin embargo, numerosas observaciones indican que la plasticidad también está desarrollada en varias estructuras subcorticales, particularmente en la formación reticular del tallo cerebral (31).

En relación a la localización de estos "centros de convergencia", existe una intensa controversia. Por ejemplo, Penfield (87) acuñó el término "sistema centroencefálico" para describir la porción central del sistema nervioso que suponía era el nivel de integración en el cual se encuentran los circuitos neuronales que están íntimamente asociados con la iniciación de la actividad voluntaria, y en donde se efectúa la suma sensorial necesaria para realizarla; es decir, constituiría un centro de convergencia motor.

El autor sugirió que este sistema de fibras nerviosas y sustancia gris que une a los hemisferios cerebrales, es un sistema de integración superior al de la misma corteza cerebral, postulando que se encuentra en el llamado "cerebro antiguo" (formación reticular) y que se relaciona específicamente con el pensamiento, la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, como el mismo Penfield menciona, la corteza

## INTRODUCCION

cerebral y el tallo cerebral deben operar siempre juntos de manera que no se puede hablar de un substrato o sitio único en el que residan las funciones cerebrales superiores (87).

Actualmente se propone que las funciones cerebrales superiores resultan de la interacción sistemática de conjuntos de células nerviosas de diferentes partes o sistemas que pueden constituir "circuitos neuronales" responsables de determinadas funciones. Así por ejemplo, unos "circuitos" pueden establecer las condiciones "emocionales" del sujeto, o de motivación, otros del análisis de la información y de respuestas específicas (como serían los circuitos neuronales responsables de respuestas condicionadas) (18).

En general todos estos autores consideran que las respuestas condicionadas son el resultado de la activación de uno o varios arcos reflejos con diferentes grados de complejidad, dependiendo del tipo de respuesta que se analiza.

En este sentido, los elementos neuronales que forman "un circuito" son los sistemas aferentes, los sistemas analizadores e integradores centrales y los sistemas eferentes. Desde este punto de vista, la complejidad principal del modelo del reflejo condicionado reside en la porción integradora (30). Esto se sostiene porque es dentro de esta zona donde se hace necesaria la presencia de influencias facilitadoras e inhibitoras provenientes de otras partes del circuito o de otros circuitos. Uno de los orígenes de estas influencias se localiza en los circuitos de almacenamiento de información previa, memoria (28).



## INTRODUCCION

También a este centro integrador es necesaria la llegada de la información proveniente de las vías sensoriales que han sido estimuladas por las condiciones externas del paradigma experimental, la actividad aferente propiamente dicha. Además de aquella información producida como resultado de la actividad de los efectores. Tomando en consideración también la proveniente por las vías de información interoceptiva. Así como la proveniente de sistemas de influencia general, como la motivación y el estado de alerta (30). Procesos indispensables para que se efectúe el aprendizaje.

Desde este punto de vista, la motivación ha sido considerada como el proceso neural por el cual se genera la dirección e intensidad de la conducta (28). Existen múltiples variables que guían a la conducta de una manera preferencial, es decir propician que una parte del medio ambiente sea manipulada de preferencia a otras. Por ejemplo, una rata privada de alimento comerá ávidamente mientras que ignorará el agua si esta le es ofrecida. Se considera en general que la motivación tiene 2 características especiales; una se relaciona con la intensidad o vigor de la conducta y la otra se relaciona con la orientación hacia la meta de la conducta (28).

El papel tan importante que la motivación juega en los procesos de aprendizaje ha sido señalado por Hilsard (28), quien muestra que la motivación puede acelerar o retardar el aprendizaje. De acuerdo con este autor, la rapidez con que un animal aprenda una nueva respuesta estará en función de la motivación que tenga, lo que determinará la pendiente con que se alcance la asíntota en la curva del aprendizaje.

## INTRODUCCION

De acuerdo con el planteamiento anterior, se sugirió que los centros integradores, receptores de una gran cantidad de información sensorial, forman la porción más compleja del arco reflejo que neurofisiológicamente sustenta al condicionamiento. Esto ha permitido sugerir que dentro del sistema nervioso central, los sitios que reciben múltiples convergencias sensoriales, podrían asumir las funciones de centros integradores para determinados tipos de condicionamiento (47). En esta forma, las neuronas de estos centros tenderían a activarse tanto por la presencia del estímulo condicionante como por la del estímulo incondicional.

En particular, varios antecedentes experimentales mostraron como cierta la hipótesis de que algunas porciones de los ganglios basales, específicamente el núcleo caudado fuese un centro integrador de respuestas condicionadas (13, 88, 94). Datos experimentales sugieren también, que este núcleo es capaz de integrar todas aquellas influencias tanto de índole facilitador como inhibitor necesarias para efectuar condicionamientos motores (89), y aún más, parece poseer también los elementos neuronales necesarios para inhibir tales respuestas (95). Por lo que entonces constituye un centro integrador que determina y comanda aquellas respuestas adecuadas que se ajustan a los cambios del medio ambiente, las cuales permitirán el mantenimiento de la homeostasis corporal (16).

La información existente sobre la histología y anatomía del núcleo caudado, aunado a los resultados conductuales obtenidos de una gran cantidad de estudios, hacen sugerir la existencia de un circuito

## INTRODUCCION

neuronal del cual el núcleo caudado sería el centro integrador necesario para efectuar condicionamientos motores.

El núcleo caudado es una estructura cerebral que forma parte de los ganglios basales, los cuales son una masa de grandes estructuras telencefálicas. Este núcleo junto con el putamen ha recibido el nombre de cuerpo estriado o neostriado (105).

Esta estructura se divide en dos porciones, la anterior denominada cabeza y la posterior o cola que se continúa con los núcleos amigdalinos (105). Aproximadamente el 90 % de las células que lo componen son pequeñas interneuronas Golsi tipo II, con dimensiones que van desde 10 a 15 micras y de axón corto. Sus árboles dendríticos son extensos y están cubiertos de espinas, sitio donde ocurren la mayor cantidad de sinapsis, las cuales son predominantemente axo-dendríticas (96). Las sinapsis axo-somáticas son sumamente escasas y no ha sido posible detectar sinapsis axo-axónicas. Se ha demostrado que las interneuronas del núcleo caudado se conectan entre sí y con las neuronas de salida, lo que sugiere que existe todo el tiempo un alto procesamiento de la información aferente (35).

Aproximadamente sólo del 3 al 4% de las neuronas del caudado son células eferentes con tamaños entre 18 y 20 micras, y con axones mielinizados grandes que proyectan principalmente al globo pálido y a la sustancia nigra (75). De aquí estas eferencias se continúan hacia otras porciones como algunos núcleos talámicos, la corteza frontal, núcleos subtálámicos, tegmentum mesencefálico, etc. (34).

## INTRODUCCION

Dentro de las aferencias al núcleo caudado, las más importantes son las que provienen de la corteza cerebral, éstas representan más del 50 % de todas las aferencias al caudado y provienen de toda la corteza cerebral (92). Otro grupo de aferencias al núcleo caudado lo constituyen las provenientes de algunos núcleos talámicos, particularmente las de los núcleos del complejo centro mediano-parafascicular (núcleos intralaminares) (59). Finalmente la otra aferencia, más conocida, al núcleo caudado la constituye la vía nigroestriada, la cual se origina en la parte compacta de la sustancia nigra y termina en el putamen y el núcleo caudado (24).

Con base en estas conexiones anatómicas y los resultados de experimentos conductuales (12, 14), se ha postulado un circuito neuronal "necesario" para que se establezca una respuesta condicionada motora (71, 99). Este circuito propuesto se muestra en la figura 3 y plantea lo siguiente:

La información necesaria para la ejecución de una respuesta motora aprendida en sus primeras etapas de adquisición, provendrá del complejo talámico, de ahí, ésta se dirigirá tanto a la corteza cerebral como al núcleo caudado. Sin embargo, si la respuesta ha sido ya consolidada, ahora esta información proveniente del complejo talámico pasará directamente al núcleo caudado donde será integrada. A este núcleo continuarán presentándose influencias de la corteza cerebral e influencias de la sustancia nigra entre otras, las cuales modularían toda esta información. Esta información una vez elaborada y lista para efectuar la respuesta, debe salir hacia la médula espinal

## INTRODUCCION

por el globo pálido, o bien a través de la sustancia nigra.

Los datos experimentales que apoyan la existencia de este circuito de "aprendizaje motor" son múltiples, por ejemplo, estudios electrofisiológicos han demostrado que prácticamente todas las modalidades sensoriales pueden provocar cambios en la actividad eléctrica del núcleo caudado (1). Los estudios de la actividad unitaria han mostrado que la estimulación sensorial casi siempre se asocia con excitación seguida de una inhibición (93).

Este tipo de registros en animales despiertos ha mostrado además, que las neuronas del núcleo caudado generalmente entran en actividad antes de que se inicie el movimiento (27). Este hecho muestra que el caudado no es sólo un regulador del movimiento, como había sido considerado, sino que es posible que sus neuronas generen los comandos que puedan iniciar movimientos voluntarios (33). Lo que implicaría que este núcleo posee los "ensambles" de un determinado movimiento y posee la capacidad de provocar o desencadenar su activación.

Algunas observaciones, resultado de estudios de estimulación eléctrica del núcleo caudado, han mostrado que la aplicación de estímulos de baja intensidad en animales condicionados a presionar una palanca para obtener un reforzador, provoca que el sujeto deje de presionar la palanca. Sin embargo, los sujetos eran capaces de comer, beber, lamerse, o correr, a pesar de la estimulación. Esto sugiere que el efecto inhibitor se presentó exclusivamente para la actividad aprendida motora y que no se trata de una parálisis generalizada inespecífica (17). Efectos similares se han descrito en el hombre

(106).

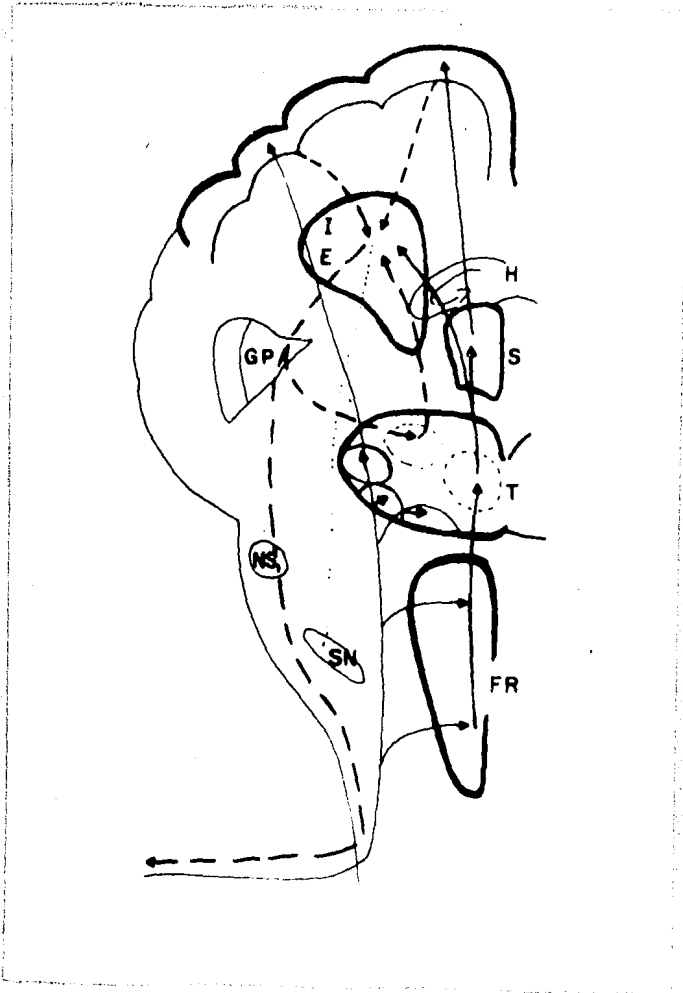


Figura 3.- Representación esquemática del "arco neuronal" responsable del aprendizaje que se manifiesta con respuestas motoras somáticas. Las estructuras límbicas representadas por el septum, al facilitar las neuronas del núcleo caudado, aumentarían la motivación del sujeto. De esta forma, la información aferente producida por el estímulo condicionante e incondicionado, la cual llegaría por intermedio de los núcleos talámicos, alcanzaría el umbral de dichas neuronas. Las células de salida del caudado activarían a las del globo pálido y estas

## INTRODUCCION

finalmente a las motoneuronas espinales, lo cual desencadenaría una respuesta motora específica. El circuito incluye a la sustancia nigra, la cual actuaría como un modulador de la excitabilidad de las neuronas del caudado y a las porciones corticales necesarias para una mayor discriminación de los estímulos condicionantes. La actividad iterativa de este circuito produciría cambios en las sinapsis que permitirían el aprendizaje. SN = sustancia nigra; NS = núcleo subtalámico; GP = globo pálido; H = hipocampo; S = septum; T = tálamo; FR = formación reticular; I = inhibición; E = excitación.

Otros trabajos han descrito en forma global que la estimulación de este núcleo también interfiere con la adquisición, retención y extinción de algunas respuestas conductuales complejas, algunas de las cuales involucran procesos de memoria de corto plazo, y en algunas ocasiones memoria de largo plazo (113).

Las observaciones efectuadas con la técnica de ablación no han clarificado aún el papel funcional del núcleo caudado en procesos de aprendizaje; por ejemplo, estudios recientes han mostrado que después de una ablación total del caudado en ratos, los animales son capaces de manifestar condicionamientos de tipo clásico e instrumental (83). Mientras que otros estudios empleando la técnica de lesión reversible por medio de la aplicación tópica de KCl 3M (87), o por la inyección de algunos anestésicos locales (14), el sujeto experimental es incapaz de manifestar una conducta operante aprendida como lo es el presionar una palanca.

Dentro de las aferencias que recibe el núcleo caudado, muy probablemente sean las provenientes del tálamo las que transmiten la información provocada por los estímulos condicionantes e

## INTRODUCCION

incondicionales, así como del paradigma experimental en su totalidad. Por otro lado, las aferencias tanto corticales como nigrales se encargarían de modular la excitabilidad de estas células, como ha sido postulado por Brust-Carmona y cols. (15).

El tálamo es una estructura localizada en la porción dorsal del diencefalo y está altamente desarrollada en los mamíferos. Se encuentra limitada internamente por la pared del tercer ventrículo y lateralmente por la cápsula interna (6).

Los núcleos talámicos se subdividen en 3 sistemas principales (26), el sistema específico, el inespecífico, y un sistema indeterminado; este último denominado así, debido a que su naturaleza funcional aún no está totalmente establecida.

El sistema específico está formado por los núcleos que forman parte de los sistemas sensoriales "clásicos" y en los que las vías sensoriales visual, auditiva, y somática hacen sinápsis y de ahí proyectan hacia la corteza cerebral (Fig. 4).

Dentro del sistema específico también se incluyen a los núcleos con proyecciones a estructuras extratálamicas y conexiones corticales. Estos núcleos no son parte de los sistemas sensoriales "clásicos". Además se incluyen núcleos relativamente grandes caracterizados por tener relaciones con las llamadas áreas de asociación de la corteza.



## INTRODUCCION

El sistema inespecifico también llamado de proyección difusa, reticular o de reclutamiento, está constituido por núcleos cuyas conexiones no están bien definidas como en el sistema específico. Cuando estos núcleos son estimulados, provocan una respuesta cortical que va aumentando progresivamente conforme se continúa su estimulación. A este fenómeno se le conoce como reclutamiento (81). La clasificación de los núcleos que forman parte de este sistema está basada casi exclusivamente en evidencias electrofisiológicas más que en sus conexiones (4).

A este sistema pertenecen la mayoría de los núcleos de la línea media e intralaminares, los cuales envían proyecciones hacia el cuerpo estriado, y son: el centromediano, (especialmente su porción más medial); el reticular, el ventral anterior y ventral medial, el romboideo, el central medial, el paracentral, el central lateral, el reunius y el supraseneculado (6).

Finalmente el sistema indeterminado se encuentra conformado por núcleos que no tienen una función conocida. En este grupo se encuentran: el limitante, el submedio, el parafascicular, el paraventricular anterior, el paratenial y el subparafascicular.

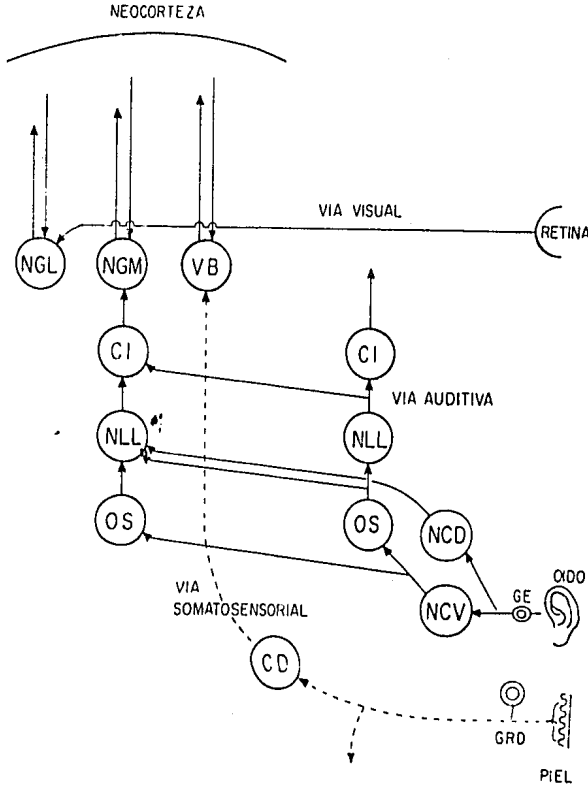


Figura 4.-Diagrama de las diferentes vías sensoriales y de sus respectivos núcleos de relevo talámico a los que llega la información sensorial antes de alcanzar la neocorteza.

1. Vía visual: retina, nervio óptico, cintilla óptica, núcleo geniculado lateral (NGL), proyecciones geniculocorticales, área estriada de la corteza cerebral.

2. Via auditiva: órgano de Corti, ganglio espiral (GE), núcleos cocleares ventral y dorsal (NCV, NCD), complejo olivar superior (OS), núcleos ventral y dorsal del lemnisco lateral (NLL), colículo inferior (CI), núcleo semiculado medial (NGM), corteza auditiva.
3. Via somatosensorial: receptores cutáneos, ganglio de la raíz dorsal (GRD), sistema de la columna dorsal (CD, lemniscal), complejo ventrobasal del tálamo (VB), corteza somatosensorial.

Por otro lado, estudios morfológicos mostraron la existencia de básicamente dos tipos de neuronas en los núcleos talámicos: las neuronas principales y las neuronas intrínsecas (58). Las primeras constituyen la vía de salida de los núcleos de relevo talámicos. Estas células son neuronas multipolares con 4-8 dendritas las cuales irradian del cuerpo hacia varias direcciones. El soma celular varía entre 15-30 micras, mientras que los troncos dendríticos varían entre 1-8 micras de diámetro. Las dendritas son ramificadas, poco densas cerca del cuerpo pero frecuentemente tienen más ramas periféricas (112).

Las neuronas intrínsecas son células de axón corto o neuronas Golgi tipo II. Algunas son tan pequeñas como de 6-8 micras con troncos dendríticos relativamente delgados (1-3 micras de diámetro) y sus campos dendríticos se limitan a un diámetro de 50-150 micras. Las dendritas dan origen a prolongaciones densas como arcos flexionados a lo largo de su curso y en sus terminales. Otras neuronas intrínsecas son mayores con cuerpos celulares de 10-20 micras y las dendritas más gruesas y más largas (112). Sus axones son delgados y sin mielina,

## INTRODUCCION

éstos se ramifican y terminan después de una trayectoria relativamente corta que rara vez alcanza más de 200 micras.

La porción aferente del circuito propuesto involucra la participación de núcleos talámicos como proveedores de la información sensorial al núcleo caudado, es decir al centro integrador del circuito. Un gran número de trabajos han mostrado que los núcleos inespecíficos talámicos tienen conexiones recíprocas con el núcleo caudado (59). También existen trabajos electrofisiológicos que apoyan tal relación (67).

En un intento de analizar la participación de algunos de estos núcleos inespecíficos talámicos en el circuito propuesto, en un trabajo previo (92) se efectuaron lesiones de los núcleos centralis medialis (CMLis), y dorsalis medialis (DM) en animales previamente entrenados en un condicionamiento instrumental y en un condicionamiento de prevención pasiva.

En dicho trabajo se efectuaron lesiones electrolíticas de los núcleos mencionados en ratos que aprendieron a presionar una palanca para obtener un reforzador. Los resultados mostraron que las lesiones realizadas abarcaron varias estructuras además de los núcleos seleccionados, entre estos se encontraban los núcleos centralis, el núcleo paraventricularis, el núcleo paracentralis, el núcleo parafascicular y el núcleo centromediano. Después de realizadas las lesiones, los animales fueron entrenados durante 21 sesiones más, al final de las cuales se sometió a los mismos sujetos a un condicionamiento de prevención pasiva de un sólo ensayo.

## INTRODUCCION

A pesar de tener lesiones que abarcaron ambos núcleos talámicos (CMLis y DM), los animales mantuvieron la respuesta de presionar una palanca. Sin embargo, los sujetos con lesiones más amplias perdieron la respuesta durante los 4 días inmediatos posteriores a la lesión, aunque después la recuperaron y la mantuvieron a la misma tasa que los sujetos controles. Se observó también que ningún animal mostró alteración alguna ni en la adquisición ni en la manifestación del condicionamiento de prevención pasiva.

Existió una observación significativa que dió origen a este segundo trabajo de esta línea, aquellos animales que mostraron lesiones del núcleo centro mediano, mostraron tasas de ejecución reducidas, aunque debido a que estas lesiones abarcaron una porción mínima de este núcleo los efectos observados fueron pequeños. Por tal motivo, es de interés en el presente trabajo, efectuar un estudio comparativo entre las lesiones aisladas o en conjunto, de estos tres núcleos talámicos, pertenecientes al sistema inespecífico, centralis medialis, dorsalis medialis y centro mediano, sobre los mismos tipos de condicionamiento.

Se postula que si los núcleos CM, DM y CMLis son los sitios por los que la información necesaria para que se adquiera una respuesta condicionada motora debe llegar al núcleo caudado, la destrucción de estos núcleos impedirá tal adquisición.

## METODO

Se utilizaron 37 ratos con un peso promedio de 2,8 kgs, los cuales recibían alimento cada 24 hrs consistente en carne fresca a razón de 35 g/kg de peso corporal, después de cada sesión de entrenamiento. Los animales tenían acceso libre al agua y residían permanentemente en un asoleadero de 2 X 2 m.

Los sujetos se condicionaban en una cámara de condicionamiento tipo Skinner localizada en un cubículo discretamente sismosomortiguado, en el cual se encuentra una bocina que proporciona un ruido "blanco" uniforme y de baja intensidad, mismo que podía enmascarar ruidos externos. La cámara poseía iluminación discreta y constante. En la parte central de la pared frontal, se encuentra un bebedero, el cual tiene en el centro del piso un pequeño recipiente (cucharilla) la que puede descender y ascender a manera de recoger leche (0,5 ml/vez) de un contenedor que se encuentra por debajo de él. En el techo del bebedero se encuentra un pequeño foco que ilumina la cucharilla. Hacia el lado derecho del bebedero, se encuentra una palanca que al ser movida en cualquier dirección acciona el mecanismo electromecánico que desplaza la cucharilla del bebedero. Arriba de la palanca existe una pequeña luz circular (estímulo discriminativo), ésta puede encenderse o apagarse durante un tiempo determinado de acuerdo al diseño experimental. La cámara tiene una ventana para observación unidireccional en una de las paredes laterales ante la cual se sitúa el observador (Fig. 5).



Figura 5.- Fotografía que muestra la cámara de condicionamiento y a un animal ejecutando la respuesta condicionada motora. La parte anterior del sujeto se encuentra sobre la balanza que debe presionar para obtener 0.5 ml de leche; siempre y cuando el pequeño círculo que se encuentra por encima de la balanza esté iluminado.

La cámara a su vez, está conectada a un tablero que permite registrar los tiempos y las veces que la balanza es accionada; para lo cual posee dos relojes, dos contadores digitales y un botón que permite al observador accionar desde el exterior el mecanismo que desplaza la cucharilla del bebedero.

## METODO

Para este trabajo, el sistema estaba programado de manera que uno de los relojes se activaba por un minuto, tiempo en el que la luz (estímulo discriminativo) que se encuentra sobre la palanca se mantenía encendida y cada vez que se accionaba la palanca, la cucharilla proporcionaba 0,5 ml de leche. El número de veces que la cucharilla del bebedero se desplazaba, se registraba en un contador digital.

Al transcurrir exactamente un minuto, el reloj se detenía e inmediatamente se activaba un segundo reloj por un período de 20 segundos, tiempo en el cual, la luz sobre la palanca desaparecía. En esta condición el movimiento de la palanca no activaba la cucharilla del bebedero (período de supresión de la RCM). El número de veces que se movía la palanca en esta situación se registró en un segundo contador.

La localización de los núcleos centralis medialis (CMLis), centro mediano (CM) y dorsalis medialis (DM), se hizo siguiendo las coordenadas del atlas de Jesser y Ajmone Marsan (55) el cual permite localizar cualquier núcleo del diencefalo del gato en sus tres ejes cartesianos: en el sentido céfalo caudal (AP; antero-posterior); la distancia hacia un lado, a partir de la línea media entre los 2 hemisferios y la profundidad a que se encuentra el núcleo a partir de la línea interaural. Se escogió como punto central para hacer las lesiones el sitio en que el núcleo tiene su máxima extensión transversal.



## METODO

Las coordenadas para el núcleo centralis medialis fueron: AP = 7.0; L = 0.5 y H = +1.5; Para el núcleo dorsalis medialis A = 9.0, L = 0.5 y H = +3.0 y para el núcleo centro mediano A = 7.0, L = 3.0 y H = +1.0.

Las lesiones electrolíticas se hicieron siempre bilaterales lesionando en cada caso un núcleo o bien lesionando juntos los 3 núcleos. Para ello fue necesario anestasiar a los animales con pentobarbital sódico (40 mg/kg) y colocarlos en un aparato estereotáxico. Una vez realizadas las maniobras de asepsia en la cabeza del sujeto, se realizaba una incisión longitudinal en la piel, desplazando los músculos hacia los lados y dejando los huesos parietales del cráneo al descubierto. A continuación, se marcaban en el cráneo los puntos por donde se iba a introducir un electrodo monopolar y se realizaban los trépanos correspondientes (3 mm de diámetro). Entonces, se introducía el electrodo (perfectamente vertical y completamente aislado, a excepción de un milímetro en la punta), en el sitio elegido y se pasaba una corriente directa catódica de 3 mA durante 2.5 minutos en cada uno de los núcleos. El voltaje necesario para la lesión, provenía de un estimulador marca Grass con salida en DC y conectado en serie con una unidad de aislamiento y una de corriente constante. El circuito se cerraba con un electrodo colocado en el recto.

Una vez realizada la lesión, se retiraba el electrodo y se suturaba la piel. Como medida profiláctica se aplicaba una sola dosis de penicilina G sódica intramuscular de 45 000 U/kg. En los animales

control o de falsa lesión se siguió el mismo procedimiento a excepción de administrar la corriente eléctrica, aunque el electrodo se introducía hasta el sitio escosido. Al final de la sesión quirúrgica, se transportaba al animal a una jaula de recuperación, donde permanecía hasta su total restablecimiento antes de iniciar el condicionamiento.

Las sesiones de condicionamiento se iniciaron antes de que se efectuara la falsa lesión o la lesión electrolítica; para ello los animales fueron sometidos a un periodo de ayuno absoluto durante 24-48 hrs y después se les colocaba en la cámara tipo Skinner, por un periodo diario de 12 minutos durante 6 días consecutivos.

En estas 6 sesiones (12 min/día) el observador le proporcionaba al animal leche repetidamente en la cucharilla del bebedero, hasta que el sólo ruido del descenso y ascenso de la misma, era asociado con la presencia de la leche y el animal inmediatamente la ingería. Al término de la 6a. sesión de condicionamiento, los sujetos fueron intervenidos quirúrgicamente, bajo anestesia general, ya sea para efectuar "falsas lesiones", (grupo control) o lesiones electrolíticas en los diversos núcleos talámicos antes referidos. Una vez que los animales se recuperaban de la cirugía, lo que varió entre 2 y 18 días, fueron nuevamente sometidos a un periodo de ayuno por 24 hrs. para volver a ser colocados en la cámara de condicionamiento, donde permanecían 12 minutos diarios sin que ocurriera alguna acción externa por parte del observador.

## METODO

Con el desplazamiento del sujeto dentro de la cámara, éste debía aprender a accionar la palanca cercana al bebedero; si el animal no aprendía a presionarla después de 30 sesiones, se consideraba que no había alcanzado el criterio de aprendizaje pre-establecido y se pasaba a la siguiente etapa (Fase II). Por el contrario, si los animales aprendían a mover la palanca se continuaba con el condicionamiento tipo Skinner. Se consideró como latencia para adquirir la respuesta condicionada motora (RCM): el número de sesiones que transcurrieron a partir de la sesión en la que el animal se introdujo por primera vez a la cámara de condicionamiento después de la cirugía, hasta la sesión en que fue capaz de presionar la palanca al menos 3 veces por minuto. Una vez alcanzado este criterio de aprendizaje, se les entrenaba durante 15 sesiones consecutivas, durante las cuales, la luz sobre la palanca se mantuvo encendida permanentemente y por cada presión de palanca el gato obtenía 0.5 ml de leche (RCM). Después de la 15ava sesión, al término de cada minuto en el cual el círculo sobre la palanca estaba iluminado (estímulo discriminativo), este estímulo se omitía por 20 seg y cualquier presión de palanca del sujeto no era reforzada, por lo que el animal debía de aprender a no presionar la palanca en esta situación (supresión condicionada, SRCM).

Este esquema de condicionamiento se continuó por 25 sesiones más, las cuales se realizaban en 16 minutos (12 min de reforzamiento y 4 de supresión). El número de presiones de palanca tanto en la fase de reforzamiento como en la de supresión condicionada fue registrado por separado en forma automática. Al terminar la 40a. sesión el animal continuaba con la fase II o de condicionamiento de prevención pasiva.

Este condicionamiento se realizó en una cámara especial, la cual era un cubículo discretamente sónico-amortiguado que consistía en 2 compartimientos, el compartimiento A o de seguridad de piso liso y no iluminado y el compartimiento B o de castigo. Este compartimiento B tiene en el piso una reja de varillas de acero inoxidable, y en el extremo superior derecho un foco de 40 Watts. Ambos compartimientos están separados por una puerta deslizante que al desplazarse los pone en comunicación. La reja del compartimiento de castigo está conectada a un estimulador de alta impedancia (Núcleo-electrónica Mexicana) de manera que se puede pasar una corriente de intensidad y duración regulable y constante dentro de un margen amplio de resistencias. Esta cámara tiene una ventana para observación unidireccional. (Fig 6).

La sesión de adquisición de este condicionamiento se iniciaba cuando el animal se colocaba en el compartimiento A de la cámara, y al cabo de 2.5 minutos se deslizaba la puerta que lo separaba del compartimiento B. A partir de ese momento, se cuantificaba el tiempo que el animal tardaba en cruzar de uno a otro compartimiento (latencia). Una vez que el animal colocaba sus cuatro patas sobre las varillas del compartimiento de castigo, se deslizaba nuevamente la puerta y se le administraban 3 choques eléctricos nociceptivos de 15-20 miliamperios y de 0.1 seg de duración a intervalos de 45 seg cada uno. Al finalizar el 3er. choque se desplazaba la puerta y se permitía al animal regresar al compartimiento de seguridad de donde era sacado después de 2-3 minutos y llevado a su jaula.

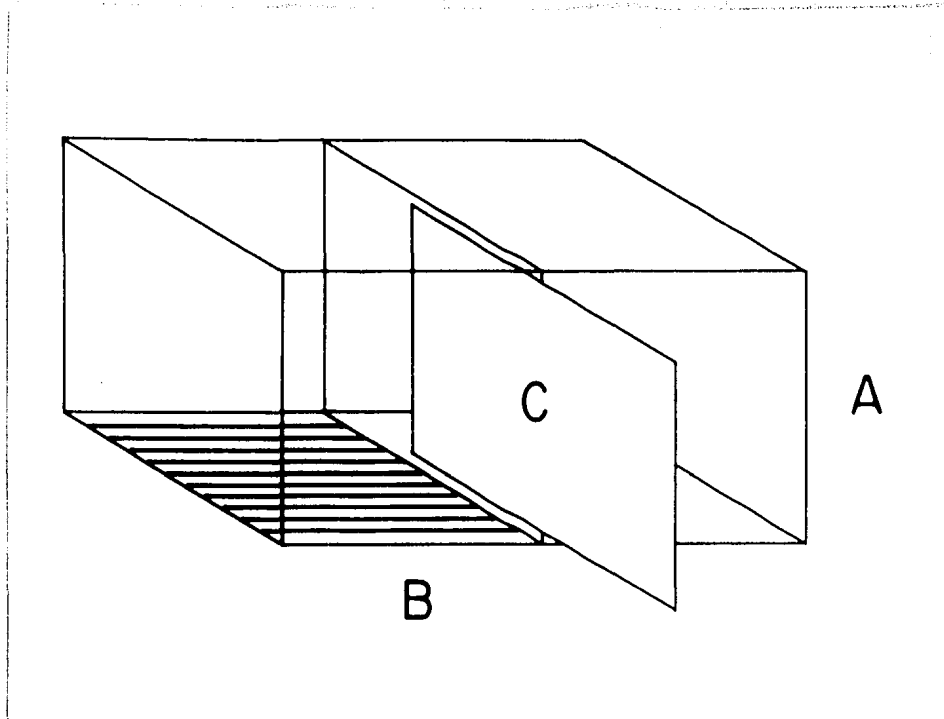


Figura 6.- Fotografía que muestra un dibujo de la cámara de condicionamiento de prevención pasiva utilizada en el presente experimento. El compartimiento A, con piso de madera, es el compartimiento de seguridad, mientras que el B, con el piso formado por barras electrificables, es el de castigo. La puerta deslizable C, al desplazarse efectúa la comunicación entre ambos compartimientos.

La sesión de prueba se realizaba 24 hrs después. En esta situación se introducía nuevamente al individuo en el compartimiento de seguridad y después de 2.5 min se desplazaba la división entre ambos compartimientos. En este momento se iniciaba la medición de la

## METODO

latencia. El tiempo de espera máximo fue de 600 seg, si el animal no atravesaba del compartimiento A al B en este tiempo (criterio de aprendizaje) se consideraba que el sujeto había adquirido el condicionamiento. Si en esta sesión el animal pasaba al otro compartimiento, esta conducta no era nuevamente castigada finalizando así el experimento con estos animales.

Con el propósito de determinar si el hecho de que las respuestas nulas tanto en presiones de palanca como en la prevención pasiva de algunos sujetos, que posteriormente a las lesiones electrofíticas presentaron alteraciones motoras persistentes y observables (por ej. desincronización de los movimientos de las extremidades posteriores con respecto a las anteriores, temblores distales, hipomotilidad), fueron debidas a un déficit de índole motor, que impedía a los animales el realizar movimientos adecuados, o bien si su mala actuación en estos condicionamientos representaba una alteración en el aprendizaje, éstos fueron sometidos a un condicionamiento de prevención activa e inhibición de la prevención activa (doble vía).

Este condicionamiento se efectuaba en una cámara expresamente diseñada para ello, la cual consistía de un cubículo dividido en dos compartimientos iguales. El piso de ambos compartimientos está constituido de varillas electrificables metálicas conectadas en serie por medio de una llave inversora, a un estimulador desde el cual se controla el voltaje que se aplica al piso en cada uno de los compartimientos. El diseño del estimulador permite administrar un voltaje constante ante resistencias variables en un margen apreciable.

## METODO

Al centro del cubículo en una pared posterior se encuentra una lámpara estroboscópica conectada a un fotoestimulador Grass PS22, desde el cual se regula la intensidad, la duración y la frecuencia de los destellos emitidos por la lámpara.

Sobre el extremo superior izquierdo de uno de los compartimientos se encuentra un zumbador (timbre) que produce un ruido cuando se activa por corriente alterna de 60 HZ. Los compartimientos están divididos por una pared de madera (estímulo discriminativo para diferenciar ambos compartimientos) en cuyo centro hay una abertura cuadrangular suficientemente grande para permitir fácilmente el paso de un gato de uno a otro compartimiento únicamente brincando una altura de 13.5 cms. Esta cámara tiene una pared de cristal que permite la visión bidireccional. (Fig 7).

Las sesiones en este tipo de condicionamiento, se iniciaban cuando se colocaba al animal en uno de los compartimientos de la cámara de doble vía y se le presentaban 5 destellos ( 1Hz, 75 000 bujías y de 10 useg.). Al término del 5o. destello se le aplicaba un estímulo eléctrico nociceptivo de intensidad suficiente para obligar al sujeto a saltar al otro compartimiento.

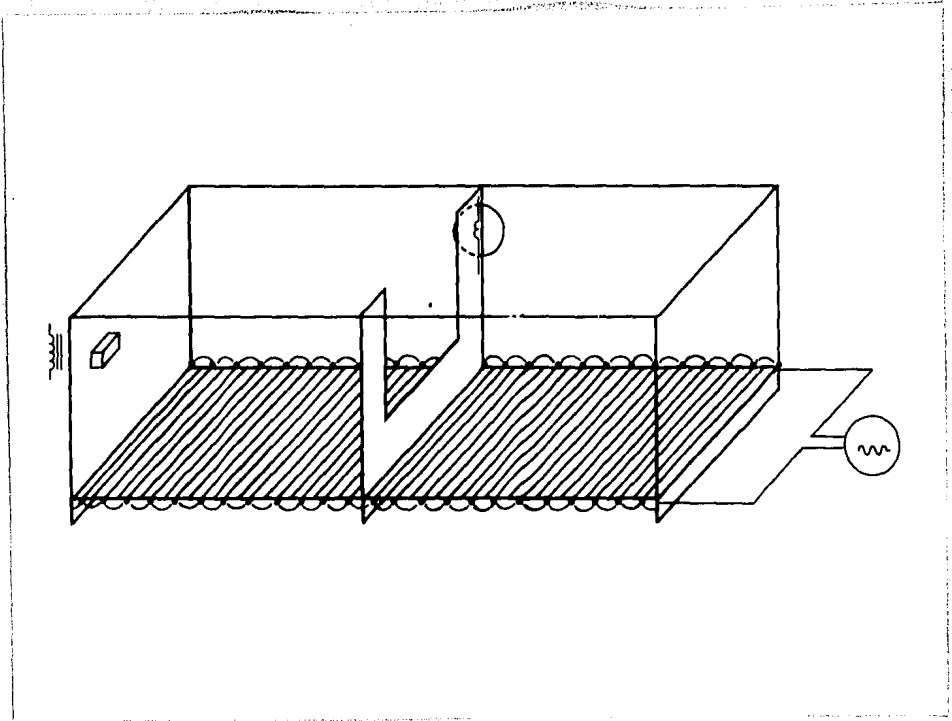


Figura 7. Cámara de doble vía utilizada para realizar el condicionamiento de prevención activa e inhibición de la prevención activa. Se muestran los dos compartimientos iguales, con piso formado por barras electrificables (conectadas en serie con un estimulador de corriente alterna) y la división entre los compartimientos que los animales debían saltar a fin de prevenir el choque. Se muestra también el zumbador en la parte superior del compartimiento izquierdo y una lámpara estroboscópica, la cual proporcionaba destellos a razón de 1 HZ, colocada entre ambos compartimientos.



La intensidad de los estímulos nociceptivos, fue predeterminada para cada sujeto y se eligió el voltaje mínimo necesario para obligar al animal a saltar de uno a otro compartimiento. En términos generales, esta intensidad varió entre 30 y 38 volts, dependiendo del animal. Cada sesión diaria consistió de 10 ensayos, con un intervalo interensayo de un minuto. Una vez que el animal aprendió a prevenir el choque escapando al otro compartimiento antes del 50. destello (Prevención activa PA), se entrenaba hasta obtener el 100 % de aciertos (10 prevenciones por sesión) en 5 sesiones consecutivas (criterio de aprendizaje). A la siguiente sesión después de haber alcanzado el criterio de aprendizaje preestablecido, se le presentaba al sujeto en forma azarosa y un segundo antes de los destellos, un ruido (timbre) que se mantenía durante todo el tiempo que duraban los destellos, terminando ambos estímulos simultáneamente. En esta situación, si el animal pasaba del compartimiento en que se hallaba hacia el otro, entonces se le aplicaba un estímulo nociceptivo hasta que el animal regresara al compartimiento en que se encontraba inicialmente. Bajo estas circunstancias, para evitar el choque eléctrico, el animal debía aprender a permanecer quieto en el compartimiento en que estuviera en el momento en que se le presentara el sonido asociado a los destellos (inhibición de la prevención activa IPA).

Esta nueva situación de estimulación se presentó 10 veces al azar entre los 10 ensayos de prevención activa, por lo que la sesión aumentó a 20 ensayos por sesión con un intervalo interensayo de un minuto. Se consideró que el animal había aprendido la respuesta

## METODO

activa y la inhibición de la prevención activa cuando durante 5 sesiones consecutivas tuvo el 100 % de aciertos en ambas respuestas, con lo cual finalizaba la fase experimental. También se daba por terminado el experimento en el caso de los animales en los cuales después de 30 sesiones de entrenamiento no habían alcanzado el criterio de aprendizaje de prevención activa.

Al finalizar el condicionamiento, los animales, una vez sobranestesiados con pentobarbital sódico, fueron perfundidos con una solución isotónica de NaCl a 37 C seguida por formalina al 10%. Se seccionó la cabeza del cuerpo del animal y se le hizo un trépano que abarcaba toda la parte superior del cráneo. Se eliminó la duramadre permitiendo que el cerebro estuviera en contacto directo con una solución de formalina al 10% en la que permaneció durante una semana. Al final de esta semana, se montaba la cabeza del sujeto en el estereotáxico y se extraía la zona lesionada, para efectuar cortes histológicos para determinar el sitio y extensión de las lesiones. En el estereotáxico a los cerebros se les realizaban dos cortes coronales; uno de 8 mm por delante y otro de 8 mm por detrás del sitio de la lesión; se extraía el cerebro del cráneo y la porción en la cual se encontraba la lesión era colocada en un microtomo de congelación. Se procedía entonces a efectuar cortes histológicos de 50-100  $\mu$  en sentido transversal. Al encontrar el trayecto del electrodo o la lesión, se contaban los cortes que la presentaban y se seleccionaban algunos de ellos para ser fotografiados u observados al microscopio de luz. Los cortes que no presentaban lesión aparente fueron teñidos con la técnica de Nissl para determinar gliosis.

## METODO

Los cortes histológicos en los cuales se observaron las lesiones fueron colocados en un portaobjetos y puestos en una amplificadora fotográfica. Estos cortes empleados como negativos, fueron proyectados sobre papel fotográfico. Se calculaba el tiempo de exposición necesaria y finalmente se procesaba el papel hasta terminar el revelado (44).

Durante la Fase I, los contadores digitales, registraban diariamente el número de presiones de palanca que el animal realizaba en ambas fases del condicionamiento, es decir durante cada minuto con luz presente y durante 20 segundos en ausencia de ella. Estos dtos se tabularon y se promediaron los valores obtenidos durante los 12 minutos de RCM y los 4 minutos de SRCM, lo que daba el número promedio por minuto de las presiones de palanca en toda la sesión de un día y para cada una de las dos etapas referidas de este condicionamiento. Los datos obtenidos diariamente se graficaban, colocando en las ordenadas el promedio de presiones de palanca por minuto y en las abscisas el número de la sesión correspondiente.

Para el caso del condicionamiento de prevención pasiva se registraron las latencias (en segundos) que tardaron los animales para ir de un compartimiento al otro, tanto en el día de adquisición como en la sesión de prueba.

En el condicionamiento de prevención activa e inhibición de la prevención activa se cuantificó el número de aciertos (prevenciones o inhibiciones) que los animales realizaban.

## MÉTODOS

Las comparaciones estadísticas entre los diferentes grupos experimentales, para el número de presiones de palanca, fueron realizadas empleando la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor de repetición para grupos desbalanceados. Con esta prueba se comparó el número de presiones de palanca de cada una de las sesiones para cada uno de los grupos experimentales, con el número de presiones de palanca obtenido por el grupo control en la sesión correspondiente.

En el caso de la prevención pasiva, se compararon las latencias mostradas en ambas sesiones por cada uno de los grupos con aquellas obtenidas por el grupo control. Esta comparación se realizó por medio de un análisis de varianza con un criterio de clasificación. Cuando alguna de estas pruebas mostraba la existencia de diferencias estadísticas, entonces se empleó la prueba de Scheffé para determinar los grupos que presentaban tales diferencias (98). También se realizó una comparación entre las sesiones de adquisición y de prueba de la prevención pasiva en cada uno de los grupos, utilizando la prueba de  $t$  correlacionada.

Debido a que los animales sometidos al condicionamiento de prevención activa, fueron todos ellos sujetos lesionados, careciéndose de un grupo control, no se realizó ninguna comparación estadística con los resultados obtenidos en este condicionamiento.

## RESULTADOS

De los 37 animales empleados en el experimento, se utilizaron 6 como grupo control y en sólo 17 se localizó la lesión electrolítica en los sitios deseados. Los restantes 14 sujetos, al mostrar lesiones en otras estructuras o no circunscritas a los núcleos intralaminares del tálamo, fueron desechados del presente experimento. El análisis histológico mostró que todas las lesiones electrolíticas fueron bilaterales. Estas lesiones frecuentemente abarcaron además de los núcleos blanco eleidos, pequeñas áreas de uno o varios de los siguientes núcleos: núcleo parafascicular, reunius, romboides, central lateral, periventricular y en algunos animales se observó lesión del haz habénulo interpeduncular.

Debido a la variabilidad en el tamaño de las lesiones y en los núcleos afectados, se decidió dividir a los 23 animales experimentales en 5 diferentes grupos, basándose para ello en los núcleos afectados, estos grupos son:

Grupo 1 o grupo control, el cual está formado por 6 animales con falsa lesión y en los cuales no se observó una lesión aparente, diferente a una ligera gliosis en el trayecto del electrodo que se introdujo a alguno de los 3 núcleos mencionados.

## RESULTADOS

Grupo 2.- Este grupo esta formado por 5 animales que mostraron destrucción de los núcleos centro mediano (CM), dorsalis medialis (DM) y centralis medialis (CMIis). En estos animales la extensión de la lesión en sentido anteroposterior (AP) fue en promedio de 3 425 u.

Grupo 3.- Incluye 4 sujetos experimentales con una lesión promedio menor de 3 000 u (AP) y que se encontró circunscrita sólo al núcleo dorso mediano.

Grupo 4.- Constituido por 5 sujetos, los cuales presentaron una lesión que incluía a los núcleos dorso mediano y centro mediano; tres de estos animales tuvieron una lesión en sentido AP menor de 2 400 u abarcando primordialmente el núcleo dorso mediano (1 900 u). Los otros dos animales presentaron una lesión mayor de 2 500 u de extensión abarcando aproximadamente la misma proporción de los 2 núcleos.

Grupo 5.- Comprende a 3 animales los cuales mostraron una lesión limitada al núcleo centralis medialis, con una extensión promedio en sentido anteroposterior de 2 700 u.

La tabla 1 indica el sitio y extensión de las lesiones realizadas en los 17 animales con lesión.

Desde el punto de vista conductual, se observó que inmediatamente después de recuperarse de la anestesia, los animales sometidos a una falsa lesión, fueron capaces de caminar y alimentarse por si solos; no mostraron ningún cambio notable en su actitud ante la manipulación y ante el medio ambiente. Cuarenta y ocho horas después de la cirugía,

## RESULTADOS

estos animales fueron introducidos en la cámara de condicionamiento tipo Skinner. Cinco de estos sujetos manifestaron la respuesta de aproximación al bebedero y búsqueda de la leche, en cuanto fueron colocados en la cámara a las 48 horas, y sólo un animal tardó 72 horas después de la cirugía en mostrar tal conducta.

TABLA 1

Grupo Lesionado en	Extensión de la lesión A-F mm		
CM/DM/CMLis (n = 5)	menor	= 2,025	x = 3625
	mayor	= 5,300	
DM (n = 4)	menor	= 1,800	x = 2825
	mayor	= 5,200	
DM/CM (n = 5)	menor	= 2,000	x = 2420
	mayor	= 2,700	
CMLis (n = 3)	menor	= 2,000	x = 2767
	mayor	= 3,300	

Localización y extensión de las lesiones electrolíticas de 17 sujetos.

CM = núcleo centro mediano; DM = núcleo dorso mediano; CMLis = núcleo centralis medialis.

La recuperación de las condiciones fisiológicas generales similares a las que poseía el sujeto antes de la cirugía, en los animales con lesión de los núcleos talámicos, varió entre 48 horas y 18 días. Aquellos animales que presentaron lesiones con la mayor extensión que involucraba a los 3 núcleos (n=2) tardaron entre 8 y 18 días en recuperarse. Debido a que estos sujetos perdieron la capacidad para controlar su temperatura corporal, fue necesario el mantenerlos en un ambiente con temperatura controlada (24 C) y con soluciones isotónicas y glucosadas al 30% administradas via

## RESULTADOS

intraperitoneal en forma regular. Cuando los animales fueron capaces de levantarse, se observó una hiperextensión de los miembros posteriores. Esta actitud motora duró un par de días y fué continuada por una semiflexión de los mismos; esta alteración motora duró todo el tiempo que los animales fueron estudiados (seis meses post-lesión). En estos individuos se observó además una hiperextensión de la cola que la mantenía erguida; situación que perduró todo el tiempo del experimento.

En general el resto de los animales de este grupo, mostraron un incremento de la actividad motora; así fenómenos como la marcha se vieron aumentados, a tal grado que estos animales tendían a desplazarse constantemente en un campo abierto. Uno de los sujetos de este grupo incluso intentaba caminar sin franquear obstáculos puestos frente a él, por ej. la pared (Fig. 8); esta hiperactividad se redujo aproximadamente a los dos meses posteriores a la lesión. La ingestión de alimentos en la mayoría de los animales de este grupo, se recuperó completamente a los 6 días, excepto para aquellos sujetos con las lesiones más extensas, en los cuales fué necesario primero alimentarlos por vía parental y después, con dieta blanda, generalmente leche con azúcar y miel, que se les administraba directamente en el hocico con una jeringa. Más adelante se les dió carne molida y finalmente volvieron a ingerir alimentos por sí mismos; tomaban leche aproximadamente de 30 a 40 ml, y carne a razón de 35 g/kg de peso diariamente.



## RESULTADOS

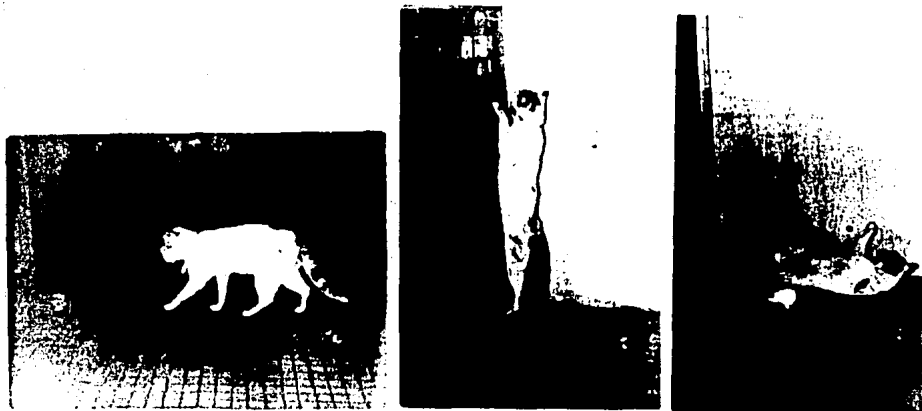


Figura 2. Conjunto de fotografías en el que se muestran algunas de las alteraciones motoras que exhibieron los animales con lesión talámica. En la primera fotografía se observa un animal con una pata en la que el sujeto alterna sus miembros anteriores con respecto a los posteriores (marcha tipo "filosa"). Además a diferencia de los sujetos no lesionados, estos sujetos marchaban con la cabeza inclinada, lo que en ocasiones los provocaba chocar con los obstáculos del camino. En muchas ocasiones los animales pretendían continuar su marcha aún en contra de los obstáculos que se le imponían. Otro aspecto importante fué la actitud de escalar objetos elevados, incluyendo la pared; usualmente el animal no conseguía su propósito y caía, como se muestra en las dos fotografías restantes.

## RESULTADOS

Los datos del grupo 3, con lesiones menos extensas, tardaron entre 4 y 5 días para su total recuperación, al pasar el efecto de la anestesia también se observaron hiperactivos mostrando desplazamientos constantes aunque fueron capaces de alimentarse por sí mismos. El aumento de la actividad locomotora fue disminuyendo progresivamente pero permaneció por arriba de la actividad de los animales controles.

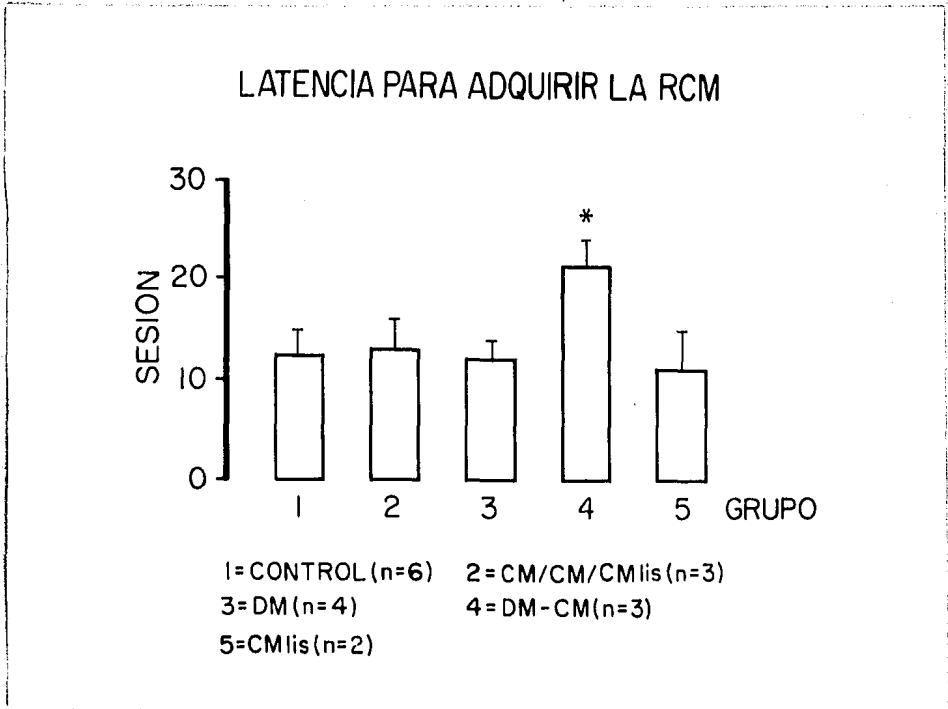
Finalmente la conducta alimenticia de los animales de los dos grupos restantes (4 y 5) se recuperó en forma similar a la de los sujetos controles, de 48 a 72 horas, de igual manera su conducta motora no fue diferenciable de la que presentaron los sujetos controles.

Todos los animales pertenecientes al grupo control aprendieron a presionar la balanza indistintamente ya fuera con alguna de las extremidades anteriores, con el hocico o con la cabeza. El tiempo requerido por estos sujetos para adquirir esta respuesta condicionada motora (RCM), fue de  $12.5 \pm 2.4$  días en promedio.

Todos aquellos animales experimentales que adquirieron la respuesta de presión de balanza, tardaron en adquirirla aproximadamente el mismo número de sesiones que los animales controles (no hubo diferencias estadísticas a nivel de una  $P < 0.05$ ), a excepción de los sujetos a los cuales se les realizó una lesión en los núcleos dorso mediano y centro mediano. Estos sujetos requirieron casi el doble del tiempo para adquirir tal respuesta,  $22.1 \pm 2$  días ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

En el histograma 1 se muestra el número de sesiones que requirieron los animales de cada grupo para adquirir la RCM.



Histograma 1. Se muestra el número de sesiones que tardaron todos los grupos en aprender a presionar la palanca. La única diferencia estadística encontrada se observó cuando se comparó al grupo con lesión en DM-CM con el grupo control. De los 17 sujetos con lesión, sólo 12 de ellos aprendieron tal respuesta.

## RESULTADOS

En el caso de los sujetos controles, en la condición de reforzamiento (Luz encendida) el número promedio de aciertos por sesión (RCM) se fue incrementando paulatinamente hasta llegar a un nivel constante, aproximadamente de 11 presiones de palanca por minuto. Al introducir el paradigma de condicionamiento la fase de supresión condicionada (ausencia de luz), esta respuesta condicionada motora se vió disminuida. Sin embargo, el número de presiones de palanca en esta fase de nuevo mostró una tendencia a aumentar aún por arriba del nivel logrado antes de la introducción de la supresión condicionada, alcanzando un nivel de estabilidad entre 13 y 14 presiones por minuto. Con respecto a la fase de supresión condicionada (SRCM) el número de presiones de palanca en ausencia de luz (errores) mostró fluctuaciones temporales con una tendencia a la disminución una vez que el condicionamiento progresaba. Para el final de experimento el número de errores realizados por estos sujetos se había reducido en un 51 % del valor inicial (Fig. 9).

Por otro lado, de los sujetos pertenecientes al grupo 2, con lesiones combinadas en los núcleos centromediano, dorsomediano y centralis medialis, sólo 3 adquirieron la respuesta de presionar la palanca. En la figura 10, se observa que el promedio de la RCM por sesión en estos sujetos, se mantiene a un nivel menor que la realizada por los animales controles ( $P < 0.05$ ). También a diferencia del grupo control, esta respuesta mostró fluctuaciones constantes sin alcanzar la estabilización ni a mostrar una tendencia definida, ni antes ni después del inicio de la SRCM. La supresión de la respuesta condicionada al igual que la RCM, se mantuvo siempre a un nivel menor

## RESULTADOS

que en los controles ( $n < 0.05$ ) y con fluctuaciones; aunque esta respuesta llegó a reducirse en un 55.5% del valor inicial.

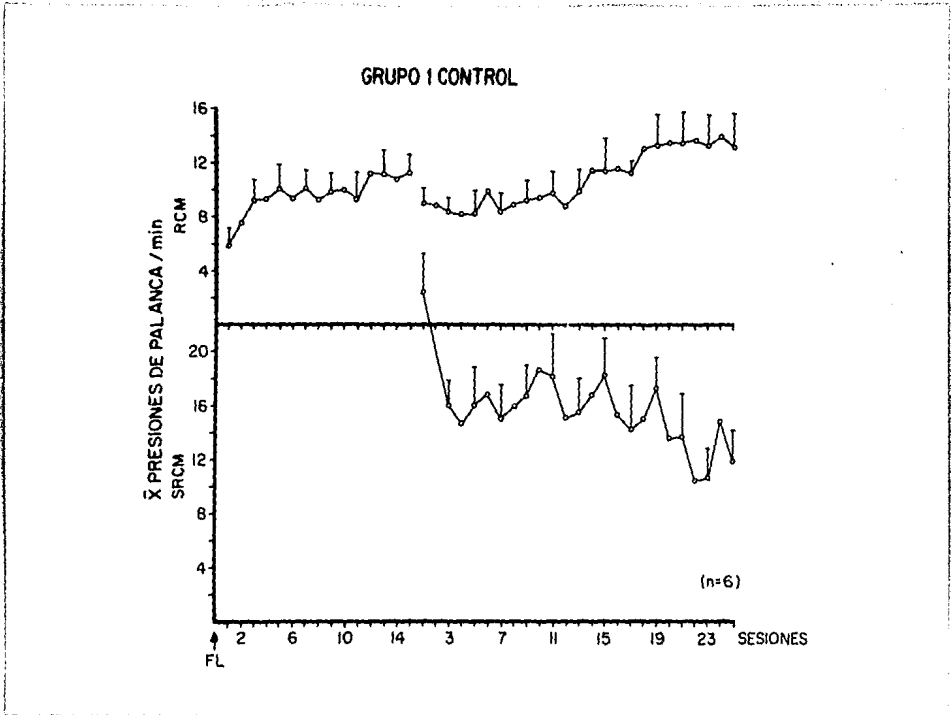


Figura 9. En esta y las siguientes gráficas se ilustra en la parte superior, sobre la ordenada el promedio y desviación estándar (líneas verticales) de presiones de palanca en la situación de reforzamiento (luz presente) y en la parte inferior el promedio de presiones de palanca en la situación de supresión (luz ausente). En las abscisas se representa el número de sesión. Estas gráficas corresponden al grupo control (n=6). Puede observarse aquí que la tendencia de estos sujetos fue hacia un incremento de la RPM y a una disminución de la SRM.

## RESULTADOS

Los cuatro animales que conforman el grupo 3, con lesión del núcleo dorso mediano adquirieron la respuesta condicionada con una latencia muy similar a la de los sujetos controles. En la situación de reforzamiento (presencia de luz), los cierto fueron aumentando al repetirse la sesiones de condicionamiento, llegando a estabilizarse en 9-10 presiones de palanca por minuto antes y después del inicio de la SRCM.

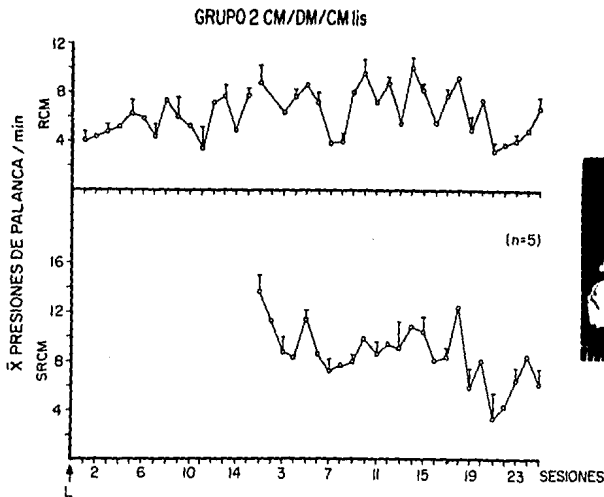


Figura 10. Gráficas correspondientes a los animales del grupo 2, con lesiones en los 3 núcleos: CM-DM-CMlls. En estos sujetos las tasas de ejecución para ambas respuestas fueron significativamente menores ( $p < 0.05$ ) a las mostradas por los sujetos controles. La SRCM muestra sin embargo, una tendencia a disminuir, mientras que la RCM se mantiene constante.

## RESULTADOS

La ejecución de la RCM en este grupo, mostró características muy similares a la mostrada por el grupo control, no encontrándose diferencias significativas desde un punto de vista estadístico ( $P > 0.05$ ). Aunque la supresión de la RCM mostró fluctuaciones, ésta tendió a mostrar cierta estabilidad sin una tendencia a reducir el número de errores, sin embargo, no hubo diferencias estadísticas con el grupo control. Al término del experimento el número de errores se redujo solo en un 28% del valor inicial (Fig. 11).

La figura 12 muestra el promedio de los 5 animales incluidos en el grupo 4 y los cuales tenían una lesión combinada de los núcleos centro mediano y dorso mediano. Dos de estos animales no aprendieron a presionar la balanza. Se observa que en los sujetos que lo adquirieron, la RCM se incrementó hasta llegar a un nivel aproximado de 6-7 presiones de balanza por minuto. Esta respuesta se reduce en un 50% cuando se intercala en las sesiones de reforzamiento a la fase de supresión, pero mantiene una tendencia ascendente y llega a estabilizarse en un promedio de 5 a 6 presiones de balanza por minuto. En la fase de supresión se observan fluctuaciones con aumento o disminución del número de presiones de balanza conforme prosedó el condicionamiento. Sin embargo, no hubo una tendencia a reducir el número de errores. La RCM y la SFCM se mantuvieron siempre a un nivel menor ( $P < 0.05$ ) que el mostrado por los animales control. Finalmente en el grupo 5 con lesión del núcleo centralis medialis, uno de los animales no aprendió la respuesta. La figura 13 muestra el promedio del número de presiones de balanza de este grupo.

## RESULTADOS

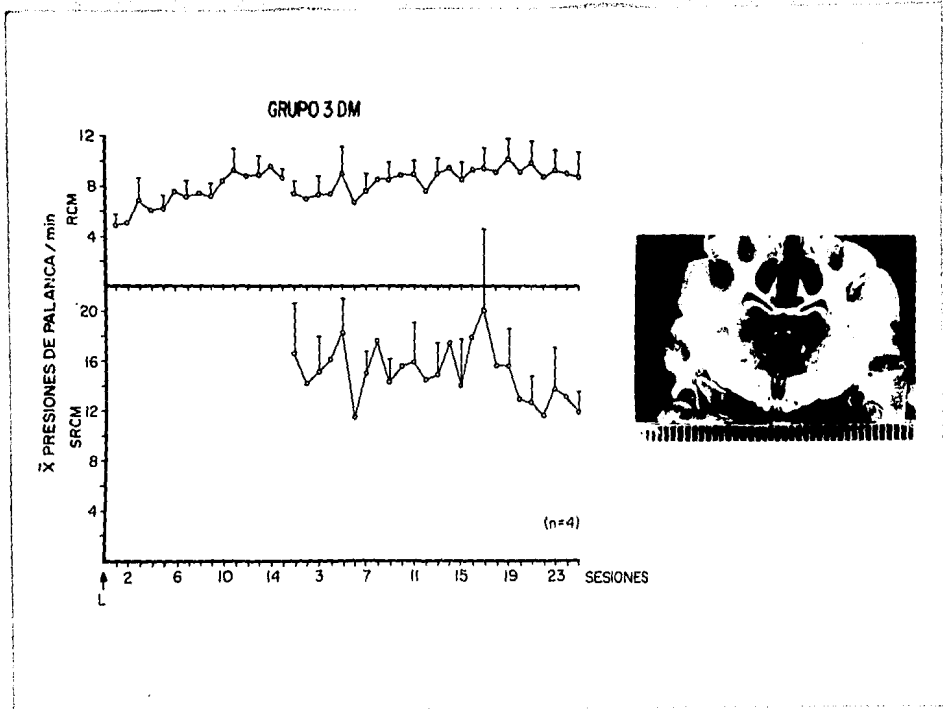


Figura 11. En esta figura se muestra la ejecución de la RCM y de la SRCM de los sujetos del grupo 3 (n=4) con lesión en el Núcleo DM. Prácticamente sus tasas de ejecución son muy similares a las mostradas por los sujetos controles. De hecho, no existe ninguna diferencia estadística entre ambos grupos.

Durante la fase reforzamiento, se observó en este grupo un incremento paulatino que llega a un nivel de estabilización en aproximadamente 4 presiones por minuto. Este nivel se mantiene a pesar de las ligeras fluctuaciones observadas después de la introducción al paradigma experimental de la fase de supresión. En la



## RESULTADOS

situación de oscuridad o de supresión, la respuesta en el número de presiones fue oscilante manteniéndose a un nivel aproximado de 6 presiones de palanca por minuto; esta respuesta alcanzó una reducción de tan sólo 23% del valor inicial. Tanto la RCM como la SRCM siempre mostraron valores menores que los exhibidos por los datos controles ( $P < 0.05$ ), lo que se observa en la figura 13.

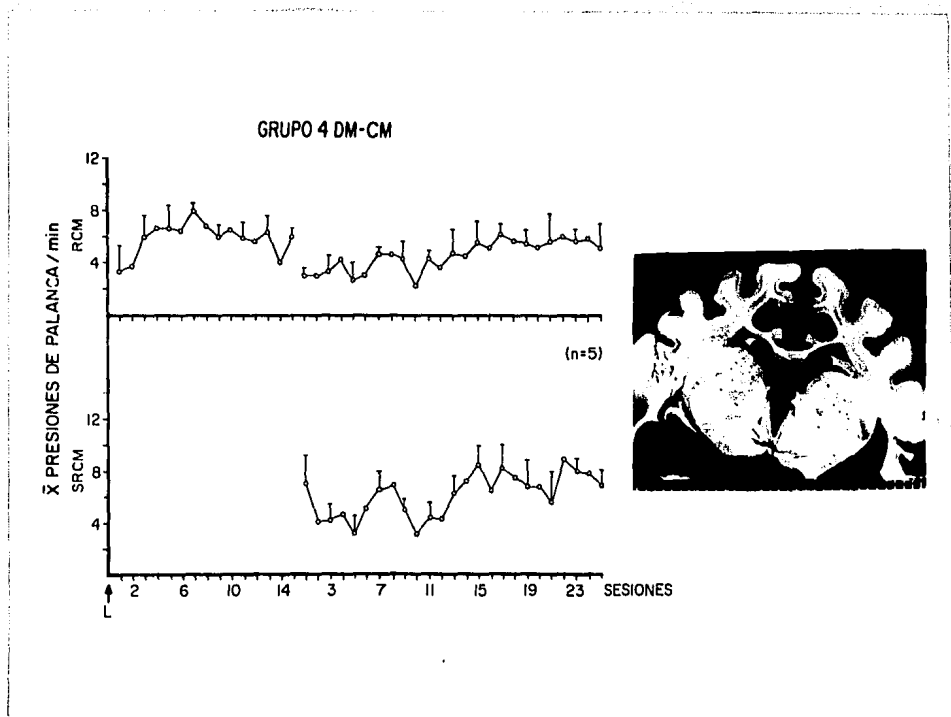


Figura 12.- En el caso de los animales lesionados en DM y CM ( $n=5$ ), su ejecución en ambas respuestas siempre se mostró por debajo de los niveles de los sujetos controles ( $p < 0.05$ ). Es de notarse también la irregularidad en la ejecución de la respuesta y la ausencia de una tendencia definida para ambas respuestas.

## RESULTADOS

En el caso de condicionamiento de prevención pasiva, se dividió el grupo control en dos subgrupos. El grupo A conformado por 4 animales, recibieron en la sesión de adquisición 3 estímulos nociceptivos. En promedio estos sujetos en esta sesión mostraron una latencia de 21.2 seg para atravesar completamente la división que separaba al compartimiento de seguridad con el de castigo.

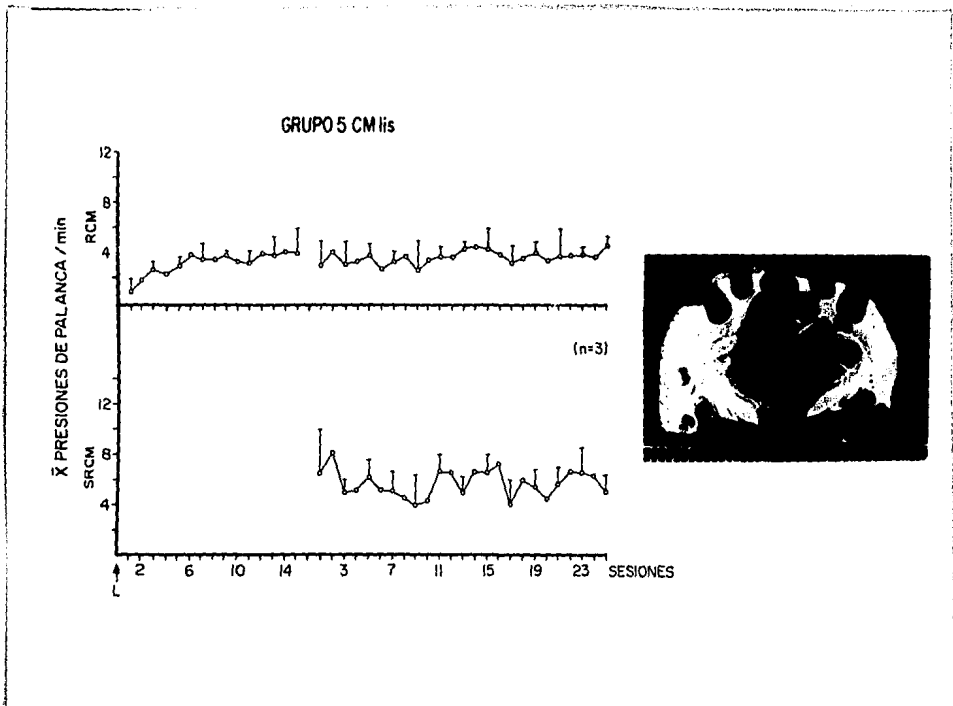


Figura 13.-Figura que ilustra la tasa de ejecución mostrada por los sujetos lesionados exclusivamente en el núcleo centralis medialis (n=3). Estos sujetos mostraron niveles de presión de palanca en ambas situaciones RPM y SRPM significativamente inferiores ( $p < 0.05$ ) a los mostrados con los sujetos controles.

## RESULTADOS

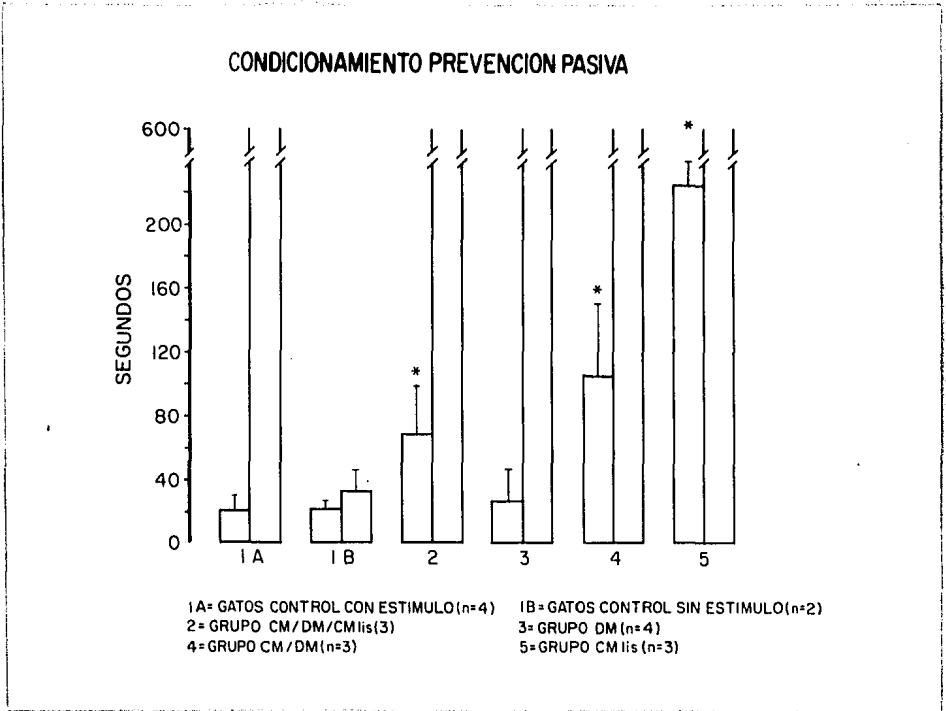
Por otro lado, el subgrupo B estuvo formado por 2 sujetos los cuales no recibieron estímulos nociceptivos y quienes en esta sesión de adquisición mostraron una latencia promedio de 21.5 seg para cruzar de uno a otro compartimento. Este último subgrupo nos permitió tener un control de la situación experimental.

En la sesión de prueba, la cual se realizó 24 horas después, los animales del subgrupo A que recibieron los estímulos nociceptivos no cruzaron al compartimento de castigo durante los 600 segundos previamente establecidos como criterio de aprendizaje. Por el contrario, los animales del subgrupo B los cuales no recibieron castigo en la sesión de adquisición, mostraron una latencia promedio de 32.5 segundos para cruzar de un compartimento a otro. Esta latencia, no fue estadísticamente diferente a la encontrada en la sesión de adquisición (Histograma 2, columnas 1A y 1B).

En lo que respecta a los animales lesionados pertenecientes al grupo 2, 5 animales de este grupo fueron sometidos al condicionamiento de prevención pasiva; en la sesión de adquisición, dos de estos sujetos no cruzaron del compartimento de seguridad al de castigo durante 600 segundos. Estos gatos permanecieron sentados e inmóviles en el sitio en que se les colocó dentro del compartimento de seguridad. Esta situación se repitió durante 3 días consecutivos en los que se intentó condicionarlos. Los restantes 3 animales de este grupo cruzaron de un compartimento a otro con una latencia promedio de 68.3 segundos. En la sesión de prueba estos sujetos condicionados no atravesaron hacia el compartimento de castigo durante 600 segundos.

## RESULTADOS

(Histograma 2, Columna 2). Lo que indicaba que los sujetos habían aprendido la respuesta.



Histograma 2. Se muestra en las ordenadas el tiempo en promedio y desviación estándar que le tomó a los sujetos de cada grupo al pasar del compartimento de seguridad al de castigo. La primera barra corresponde a la sesión de adquisición y la segunda lo es para la sesión de prueba. Los asteriscos señalan aquellas latencias con diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) con respecto al control.

## RESULTADOS

Durante la sesión de adquisición, los 4 animales que formaban el grupo 3, se desplazaron hacia el compartimiento de castigo con una latencia promedio de 26.7 segundos. Mientras que en la sesión de prueba todos los sujetos permanecieron en el compartimiento de seguridad los 600 segundos que duraba la sesión (Histograma 2, columna 3).

De los 5 animales que constituían el grupo 4 sólo 3 sujetos cruzaron de un compartimiento a otro durante la primer sesión con una latencia promedio de 105 segundos. Los restantes 2 animales no se desplazaron al sitio de castigo en 600 segundos. A estos animales se les repitió infructuosamente la sesión de adquisición por 3 días consecutivos, sin que se desplazaran del sitio de seguridad. En la sesión de prueba los sujetos condicionados no cruzaron hacia el compartimiento de castigo en 600 seg (Histograma 2, columna 4).

Finalmente los animales del grupo 5, durante la sesión de adquisición mostraron las menores latencias comparadas con el resto de los grupos, estos sujetos mostraron latencias de 225 seg en promedio. Sin embargo, en la sesión de prueba todos los sujetos permanecieron en el compartimiento de seguridad sin cruzar al de castigo (Histograma 2, columna 5). La tabla 2 y el histograma 2 muestran las latencias durante la sesión de adquisición y la de prueba para cada uno de los diferentes grupos.

RESULTADOS

TABLA 2

Latencia Para cruzar del compartimiento A al B.

GRUPO	SESION	
	ADQUISICION	PRUEBA
Control Estimulo	21.2	+600
" No E.	21.5	32.5
CM/DM/CMLis	69.3	+600
DM	26.7	+600
DM/CM	105	+600
CMLis	225	+600

Al condicionamiento de prevención activa fueron sometidos sólo cinco de los animales que no aprendieron a presionar la palanca en la cámara tipo Skinner. El propósito de realizar este condicionamiento, fue determinar si las alteraciones motoras fueron la causa de esta ausencia del aprendizaje. En la figura 14 se indica el número de aciertos (prevenciones) por sesión mostrada por cada uno de los animales condicionados. En esta figura se muestra que dos de los animales (BP-29 y BF-32) incrementaron progresivamente su número de aciertos alcanzando el 100% de prevenciones en la 15a. sesión, a partir de la cual mantuvieron este nivel durante las 5 sesiones siguientes.

## RESULTADOS

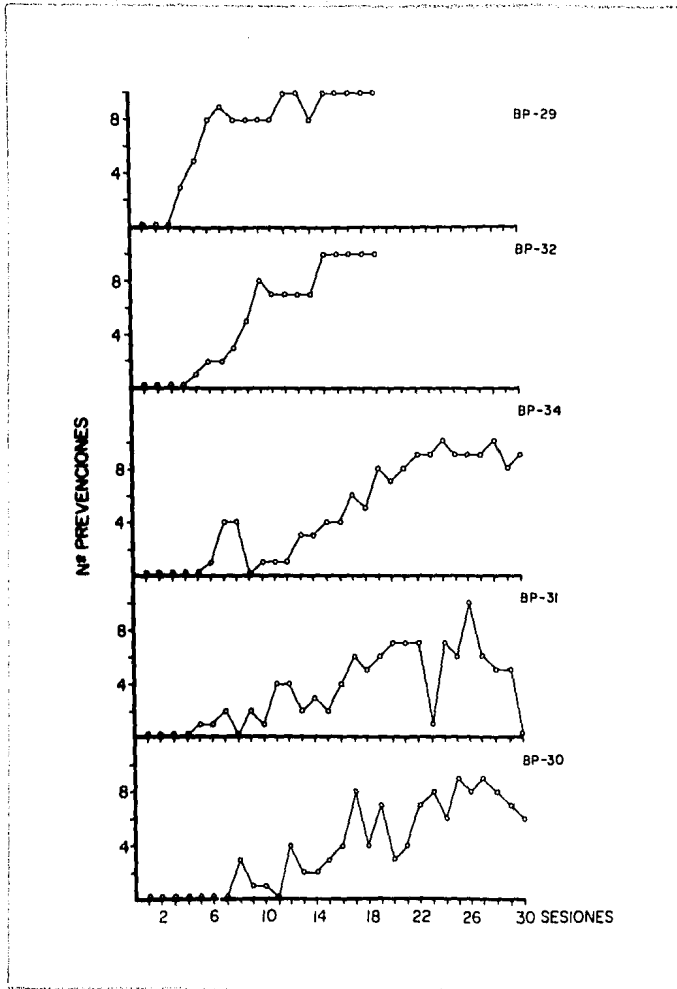


Figura 14.-Histograma de frecuencias donde se muestra la ejecución de los 5 sujetos entrenados en un condicionamiento de prevención activa, como se menciona en el texto. Los dos primeros sujetos alcanzaron el criterio de aprendizaje (5 sesiones con 100% de preventiones), mientras que los 3 últimos no lo obtuvieron después de 30 sesiones de entrenamiento.

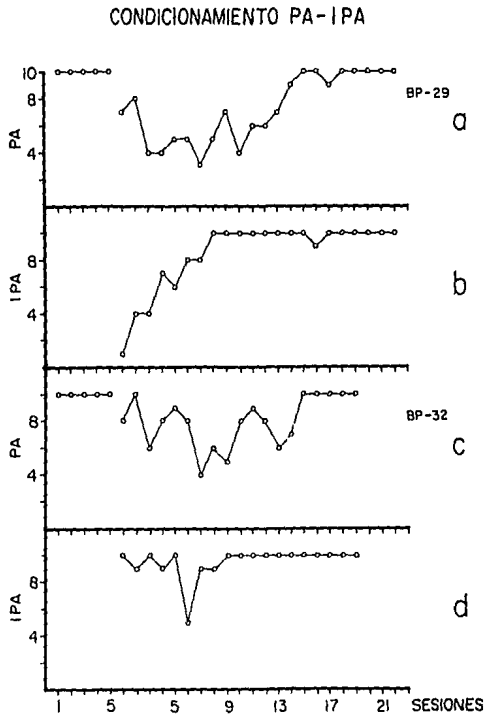


Figura 15. Se muestran las curvas de sujetos en la prevención activa (PA) y en la inhibición de esta respuesta (IPA) para únicamente los dos sujetos que alcanzaron el criterio de aprendizaje. La introducción de la fase de inhibición de la prevención activa, produjo importantes alteraciones en la respuesta de prevención. Sin embargo, estos dos sujetos readquirieron no sólo la respuesta de prevención activa sino la capacidad de inhibirla.



## RESULTADOS

De los 3 animales restantes condicionados con este tipo de aprendizaje, uno de ellos (BP-34), mostró cierta tendencia a incrementar sus aciertos conforme se repitió la situación experimental. Mientras los otros dos (BP-30 y BP-31) mostraron fluctuaciones constantes en sus respuestas. Ninguno de estos 3 animales alcanzó el criterio pre-establecido de aprendizaje (5 sesiones consecutivas con el 100% de aciertos) aún cuando fueron condicionados durante 30 sesiones (Fig.14).

Después de 5 sesiones con ejecución de 100 % de respuestas correctas en el condicionamiento de prevención activa los dos gatos que aprendieron la respuesta de prevenir activamente fueron entrenados en la situación en la que debían aprender a inhibir tal respuesta.

En las gráficas a y c de la La figura 15 se muestran las 5 últimas sesiones de la prevención activa de los gatos que alcanzaron el criterio. Se observa que el inicio de la inhibición de la prevención activa provocó que los 2 sujetos disminuyeran su número de aciertos, llegando a ser su ejecución sumamente irregular. Sin embargo, los 2 sujetos recuperaron su nivel de aprendizaje en la 18a. y en la 15a. sesión respectivamente.

Finalmente, las curvas b y d representan la inhibición de la prevención activa. Esta respuesta fue mejorando en forma progresiva hasta que ambos animales alcanzaron el 100% de aciertos. Es necesario mencionar que la adquisición de esta respuesta se logró en un tiempo menor que el requerido para adquirir la prevención activa.

## DISCUSION.

En resumen, los resultados de los presentes experimentos, mostraron que los animales con las lesiones más grandes (3.625 u en promedio), la cual abarcaba a los 3 núcleos talámicos referidos, mostraron una recuperación post-lesión más tardía, además de una serie de alteraciones importantes, tales como la imposibilidad de levantarse, de alimentarse o de regular su temperatura por sí mismos. Estos animales se caracterizaron por mostrar acentuadas alteraciones motoras, primordialmente de los miembros posteriores. Sin embargo, cuando se inició el condicionamiento, estos animales ya se alimentaban solos y presentaban reflejos de apuro y de endurecimiento en una forma similar a los sujetos controles.

Los animales, con una lesión que comprendía a los núcleos dorso mediano y centro mediano, presentaron alteraciones motoras menores, sin embargo, mostraron una mayor latencia que los animales controles para adueñarse la respuesta condicionada motora de presionar una palanca. Los restantes grupos experimentales, no mostraron alguna alteración conductual observable que fuese diferente a las mostradas por los animales sometidos a la falsa lesión.

## DISCUSION.

A excepción de los animales lesionados en el núcleo dorso mediano, los cuales se comportaron en forma muy similar a los sujetos controles, todos los animales restantes mostraron menores tasas de presión de balanza, tanto en la situación de reforzamiento con luz encendida, como en la fase de no reforzamiento en ausencia de luz. Es necesario mencionar sin embargo, que 5 de los animales experimentales no aprendieron, después de 30 sesiones de entrenamiento, la respuesta de presión de balanza. De estos 5 sujetos dos pertenecían al grupo con lesión en los tres núcleos, otros dos fueron del grupo lesionado en los núcleos dorso mediano y centro mediano y un sujeto tenía una lesión del núcleo centralis medialis.

En lo referente al condicionamiento de prevención pasiva, las mayores latencias para atravesar del compartimiento de seguridad al de castigo durante la sesión de adquisición, fueron mostradas por los sujetos que poseían lesiones conjuntas de los tres núcleos talámicos referidos. Sin embargo, en la sesión de prueba, realizada 24 horas después todos los animales que recibieron el estímulo nociceptivo, alcanzaron el criterio preestablecido de aprendizaje, es decir permanecieron 600 segundos en el compartimiento de seguridad sin atravesar al de castigo. Cuatro de los sujetos, dos con lesión en los tres núcleos y dos pertenecientes al grupo con lesión en los núcleos dorso mediano y centro mediano, no atravesaron el compartimiento de seguridad al de castigo durante 4 intentos de adquisición en el condicionamiento de prevención pasiva.

## DISCUSION.

Finalmente, en el caso del condicionamiento de prevención activa, todos los animales fueron capaces de escapar del estímulo nociceptivo, a pesar de las alteraciones motoras que estos presentaron. Aunque sólo 2 de los 5 animales probados aprendieron a prevenir y a inhibir la respuesta de prevención activa, al nivel previamente establecido.

Los animales que no adquirieron la RCM, que no cruzaron al compartimiento de castigo en el condicionamiento de prevención pasiva y que no alcanzaron el nivel de aprendizaje pre-establecido en la prevención activa, fueron aquellos en los que la lesión de alguna manera involucraba a los núcleos DM y CMLis. Mientras que los animales con lesiones exclusivas del núcleo DM no mostraron tales alteraciones. Estos sugiere que los núcleos centro mediano y centralis medialis, participan en la adquisición de las respuestas motoras aprendidas. Sin embargo, debido a la gran cantidad de alteraciones motoras que estos sujetos presentaron, existe la posibilidad de que las alteraciones en el condicionamiento que estos sujetos mostraron, sean el resultado de un impedimento motor para realizar tal o cual movimiento más que una alteración en el proceso de aprendizaje, específicamente del bloqueo de la información sensorial que llega al centro integrador, como es postulado en el presente trabajo.

La posibilidad de que los resultados observados sean consecuencia de una alteración motora, es sugerida porque estos sujetos fueron capaces de mostrar respuestas aprendidas en los condicionamientos de prevención pasiva y, algunos de estos sujetos, en el de prevención

## DISCUSION.

activa, como se muestra en el histograma 2 y la figura 14. En el histograma 2, se observa que los animales lesionados tardaron más tiempo que los controles en cruzar de un sitio a otro en la sesión de adquisición del condicionamiento de prevención pasiva. Sin embargo, todos evitaron cruzar al sitio de castigo durante la sesión de prueba lo que sugiere que aprendieron tal condicionamiento. En relación al condicionamiento de prevención activa, aunque los 5 ratos entrenados estaban lesionados, sólo 2 de ellos alcanzaron el criterio de aprendizaje (100% de preventiones en 5 sesiones consecutivas) los restantes ratos no alcanzaron este criterio aunque si lograban prevenir en un porcentaje relativamente alto, dejando la idea de que si se hubiera continuado el entrenamiento hubiera llegado a alcanzar el 100 % de aciertos.

El disociar el aspecto de integración motora con la participación en procesos de aprendizaje motor, es realmente difícil, sobre todo considerando que el tálamo es un centro de relevo en la coordinación e integración del movimiento.

Múltiples evidencias experimentales han mostrado tal participación, así por ejemplo, Hassles y cols. (45) mostraron que la estimulación de algunos núcleos talámicos puede aumentar la amplitud del temblor espontáneo en humanos afectados del mal de Parkinson, una patología que se asocia con alteraciones de la fisiología del cuerpo estriado, sitio de convergencia de estos núcleos talámicos y cuyas proyecciones, se sugiere participan también en procesos de aprendizaje. El incremento del temblor espontáneo se presenta sólo si

## DISCUSION.

la estimulación coincide con una determinada fase del temblor. Aún sin temblor, la estimulación talámica (4-8 Hz), provoca sacudidas de los miembros contralateral al sitio de la estimulación. También, efectos como torsiones lentas de la cabeza, del hombro y del brazo son observados con estimulación de las porciones anteriores del tálamo. Mientras que la estimulación de la parte posterior provoca un patrón mioclónico tónico, independiente de la frecuencia de estimulación.

Los efectos provocados por la estimulación talámica, son regionalizados y dependen de la porción estimulada. Así, la estimulación de la parte anterior o medial lateral del tálamo se provoca un giro de los ojos o de la cabeza hacia el lado contralateral, ocasionalmente también se observa una excitación general que se acompaña de expresiones verbales y repentinos levantamientos del brazo contralateral a la estimulación (46). De la misma manera que se afecta la coordinación motora de las piernas y los brazos, también los mecanismos motores del habla se afectan en el humano por efecto de la estimulación talámica. Si se estimula el tálamo ventral se produce una aceleración del habla con o sin subsecuente blicuso. Mientras que al estimular la porción anterior frecuentemente se produce un entrecimiento del habla (50).

Estos efectos motores provocados por la estimulación talámica se semejan muy frecuentemente a los observados durante la estimulación del área suplementaria, lo que ha sugerido que al estimular el tálamo se activa la corteza motora a través de las fibras que los conectan (56).

## DISCUSION.

Los estudios realizados con ablaciones talámicas muestran en forma más contundente la participación de esta estructura en algunas alteraciones motoras, por ejemplo se mostró que la electrocoagulación del núcleo ventral oral elimina el temblor. Este efecto es más potente si sólo se coagula la porción posterior de este núcleo (2). Por otro lado, es posible eliminar la rigidez en brazos, gracias a la lesión de la porción basal del núcleo oral anterior. Además los patrones hiperequinéticos de la cabeza, cuello y tronco superior, desaparecen si se produce la coagulación de la porción medial del núcleo ventral oral, mientras que aquellas alteraciones del tronco inferior desaparecen si lo que se coagula es la porción lateral (45).

También el tálamo interviene en la regulación del tono muscular; este se incrementa considerablemente por efecto de la estimulación eléctrica de la porción anterior del tálamo (57). Bajo estas circunstancias, la resistencia al estiramiento pasivo se aumenta durante todo el tiempo que persiste tal estimulación. Si ahora se produce una electrocoagulación de esta porción talámica, se elimina la tensión del músculo rígido característica de los pacientes con mal de Parkinson.

Para explicar los mecanismos de acción de estos efectos se han planteado varias hipótesis que relacionan los efectos facilitadores e inhibidores que el tálamo posee sobre la vía piramidal (54). La acción reguladora que el tálamo ejerce sobre la vía piramidal ha sido demostrada porque la estimulación talámica previa a un estímulo sensorial (luz, sonido, choque eléctrico) provoca una depresión en los

potenciales provocados piramidales corticales y en la respuesta tardía del tracto piramidal. Esto se realiza sin suprimir las descargas a las aferencias provenientes de las proyecciones talamocorticales específicas (19). Estos datos muestran el papel tan importante que el tálamo toma dentro de la fisiología de la regulación motora. Los efectos motores provocados por las lesiones talámicas no afectan permanentemente la velocidad del movimiento o del tono muscular, lo que parece indicar que la pérdida de estas aferencias a la corteza es compensada por otros sistemas conectados con la corteza motora.

También la estimulación de algunos núcleos talámicos modifica los patrones de actividad motora voluntario y aprendido; así, los movimientos de alejamiento y aproximación de los miembros superiores de humanos, se entretecen e incluso se bloquean cuando se estimula la parte ventral y posterior del tálamo (10-50 Hz). Este efecto parece ser limitado sólo a las extremidades contralaterales. Sin embargo, si esta estimulación se realiza ahora, entre las porciones ventrales anteriores y ventrales posteriores, los movimientos son 2 veces más rápidos. Estas aceleraciones o entretecimientos de los movimientos activos son independientes de la velocidad con la que los humanos analizados los realizan (46).

Con estos datos experimentales ha sido posible sugerir que la aceleración o entretecimiento de los movimientos activos voluntarios y aprendidos de las extremidades, así como los de articulación de la palabra, son una característica que se presenta por la estimulación del tálamo posterior, el cual incluye a los núcleos bajo estudio en el



presente trabajo. Esta porción talámica conecta con el area 4 y parece facilitar la corteza motora y los movimientos voluntarios (110).

Una de las características de los animales lesionados en el presente trabajo, fué un incremento importante del tono muscular y del movimiento en general. Los animales con lesiones extensas mostraron incluso un incremento importante de movimientos estereotipados como la marcha, lo que ha sido interpretado como consecuencia de un proceso de desinhibición talámica, resultado de la lesión, sobre la actividad del tracto piramidal (3). Estas observaciones motoras tendieron a desaparecer, lo que habla de un fenómeno de compensación ejercido por otros sistemas con proyecciones corticales. Por otro lado la hiperextensión de los miembros posteriores observada en los primeros días de recuperación pudiera ser el resultado de la eliminación de influencias inhibitorias sobre los músculos al ser destruidos los núcleos talámicos, en los que se ha postulado que se localiza un mecanismo inhibitor de la actividad muscular por la influencia que ejercen sobre las descargas del tracto piramidal (20) y en una forma semejante a la sugerida para el complejo VA-VL. La lesión circunscrita al núcleo dorso mediano, sugiere la existencia del mecanismo antes mencionado porque los animales con tal lesión mostraron una mayor actividad motora comparada con los controles (54).

Existen también datos importantes que sugieren específicamente que algunos núcleos talámicos de proyección difusa, tal como los intralaminares, pudieran participar en la iniciación del movimiento y

## DISCUSION.

en el proceso de atención; ambas situaciones muy vinculadas con los procesos de aprendizaje (103). Así autores como Vanderwolf (109, 111), mostró que las lesiones de los núcleos de la línea media, como son: centro mediano, parafascicular y centralis medialis, abolieron la adquisición de una respuesta de prevención activa en ratas. Sin embargo, estos sujetos fueron capaces de aprender la supresión condicionada de presionar una palanca. Interesantemente, cuando se aumentó el tiempo que se les dió a los sujetos para prevenir, su respuesta mejoró considerablemente. Estos resultados indican que los animales que poseen lesiones de este tipo, son capaces de aprender la respuesta correcta, pero son más lentos que los sujetos controles para realizarla. Además, estos animales lesionados conservan la habilidad de escapar a un estímulo nociceptivo tan bien como lo hacen los sujetos controles.

Con base en estas observaciones el autor postula que las áreas mediales del tálamo contienen elementos que participan en sistemas de iniciación del movimiento necesario para huir en una situación de prevención, condición de aprendizaje, aunque estos sistemas son menos importantes para el acto reflejo de escapar.

Las observaciones del presente trabajo son muy similares a las reportadas por este autor y muestran que en este caso, los ratos lesionados, los cuales mostraban una lentitud motora importante, no mostraron alteración alguna en la respuesta de escape ante la estimulación nociceptiva en el condicionamiento de prevención activa y que probablemente, éste hubiera alcanzado el nivel de aprendizaje

## DISCUSION.

Pre-establecido si se hubiera continuado el condicionamiento; tampoco mostraron alteración alguna en el condicionamiento de prevención pasiva, aunque su actividad motora en general estaba muy reducida. Estos datos apoyan la participación de estas estructuras intralaminares dentro de un sistema de iniciación del movimiento tal como lo postuló Vanderwolf (109).

Este mismo autor (110), establece la división de dos diferentes sistemas cerebrales encargados del movimiento; uno de ellos contiene mecanismos cerebrales que son necesarios para la realización de movimientos voluntarios, entre ellos los aprendidos, pero no lo son para mantener una postura fija o realizar movimientos automáticos (incluyendo actividades reflejas y estereotipadas). Los núcleos de proyección difusa intralaminares parecen formar parte del primer sistema.

Tanto en el presente trabajo como en el reportado previamente (92) los resultados encontrados apoyan la participación principalmente de los núcleos centro mediano y centralis medialis tanto dentro del proceso de aprendizaje estudiado, como dentro de los mecanismos motores necesarios para la adquisición y el mantenimiento de las respuestas analizadas. Todos los animales que presentaron el mayor déficit en las sesiones de precisión de balanza, de una u otra forma, su lesión involucraba total o parcialmente tales núcleos. Existen varias razones tanto anatómicas como fisiológicas que apoyan esta aserencia, por ejemplo, el núcleo centro mediano se fusiona mediante prolongaciones como dísticos con el núcleo parafascicular (de ahí se ha

## DISCUSION.

generado el termino complejo centro mediano-parafascicular). Las conexiones que este núcleo posee aún no han sido bien establecidas, a diferencia de los otros núcleos intralaminares, el centro mediano no tiene conexiones directas con la neo-corteza (67).

Este núcleo recibe un importante contingente de fibras aferentes provenientes de la circunvolución precentral del cerebelo, del sistema límbico y de la corteza frontal. Las aferencias motoras centrales realizan una proyección topográfica de las piernas hacia la porción lateral y de los brazos hacia la medial en el núcleo (59). Otras aferencias importantes del núcleo centro mediano, son aquellas provenientes de los núcleos subtalámicos, y del globo pálido en su porción medial. Este núcleo muestra conexiones con el núcleo caudado (101). Además, con la técnica del transporte retrógrado en axones, de rates (108) después de la inyección de sustancias fluorescentes en el complejo caudado-putamen se encontraron células marcadas en el complejo centro mediano-parafascicular. Se ha mostrado (23) que la proyección de este núcleo se dirige principalmente hacia la cabeza del núcleo caudado y partes rostrales del putamen.

Considerando toda esta importante cantidad de conexiones aferentes y eferentes que posee este núcleo, ha sido postulado que el complejo CM-PF puede ser un centro de convergencia para impulsos periféricos y puede regular funciones intralámicas importantes, que median los mecanismos de la actividad motora; una alteración de estos núcleos provoca invariablymente discinesias (74). El núcleo centro mediano recibe también fibras de la región disintocelular del núcleo

## DISCUSION.

reticular del tallo cerebral. Este núcleo parece ser un relevo importante de impulsos aferentes somáticos, provenientes de la médula espinal. Registros intracelulares de neuronas aferentes mostraron que una descarga aferente produce una depolarización de corta latencia, la cual al repetirse provoca un aumento de esta depolarización hasta que al llegar al umbral genera uno o varios impulsos. Esta señal del potencial postsináptico excitatorio (PPSE), es seguida por una hiperpolarización de larga duración durante la cual la respuesta a la estimulación desaparece. Esta supresión tiene las características de un potencial inhibitorio postsináptico (PPSI), cuando el potencial de membrana alcanza de nuevo su nivel de reposo hay una nueva excitación generándose un tren de impulsos y así sucesivamente.

Esta secuencia de excitación-inhibición se ha reportado en todos los núcleos de relevo (100) y también parece ser la responsable de la actividad que se produce en la corteza como respuesta a la estimulación de receptores textiles en gatos, en perros y en monos (5).

La respuesta provocada por estimulación periférica en el núcleo centro mediano y registrada en la corteza motora, puede acompañarse por la activación tardía y en forma errática del tracto piramidal (19).

Posiblemente también el núcleo centralis medialis sea un componente importante de este circuito del aprendizaje, o del correspondiente a la actividad motora. Su lesión involucró efectos significativos sobre la conducta de los sujetos. Son muy pocos los

## DISCUSION.

datos anatómicos recabados para el núcleo centralis medialis, se ha descrito que este núcleo se asocia junto con el paracentral y central lateral a nivel de lámina medular interna del tálamo. Las únicas aferencias conocidas y descritas para este núcleo, son aquellas que se originan en los núcleos del techo mesencefálico y en los núcleos dentados. Aunque se desconocen los sitios exactos de proyección eferente, se ha mostrado que este núcleo proyecta principalmente al núcleo caudado (25, 59, 91).

Por otra parte, se demostró también que la lesión del núcleo dorso mediano, no induce alteraciones significativas en estos condicionamientos, de hecho no existieron diferencias estadísticas en ningún tipo de condicionamiento cuando la educación de estos sujetos se comparó con la correspondiente de los animales controles.

La ausencia de algún efecto inducido por la lesión de este núcleo, puede explicarse si se consideran algunos aspectos anatómicos del núcleo DM. Tal estructura posee 2 regiones citológicamente distintas, una constituida por células grandes y poligonales conocida como región medial o mesocelular, y otra de células pequeñas arrojadas, llamadas porción parvicelular o lateral, cada una de estas regiones proyecta y recibe fibras de diferentes áreas (26). El área medial proyecta a la porción orbitoinsular del circuito límbico, mientras que la lateral proyecta a la porción parahipocámpal límbica (115). Se ha demostrado que el núcleo dorso mediano proyecta con una probable organización somatotópica a la corteza prefrontal. Algunos autores muestran que el campo de proyección de éste núcleo se

## DISCUSION.

sobrepone al de los núcleos anteriores del tálamo (112)

En la rata (90) se ha demostrado que el núcleo dorso mediano también se proyecta al cuerpo estriado, además de poseer conexiones con núcleos intratálámicos, como con los núcleos ventromediano, centralis medialis y reunius (82). Existen conexiones hipotálámicas y probablemente con el globo pálido, la amígdala y el septum (26). Este núcleo recibe aferencias del núcleo caudado en su porción mesoculular (41, 101). Aunque no posee aferencias significativas hacia el estriado, por lo que probablemente su acción sea de regulación de la salida y no de un componente de entrada al núcleo caudado.

Los efectos de las lesiones de los núcleos CM y CMLis, producen alteraciones motoras generales que pudieran interferir con los procesos de aprendizaje. Sin embargo, puesto que el animal es capaz de mostrar actitudes y conductas de huida ante la estimulación nociceptiva implica que posee las habilidades motoras para realizar un movimiento como el de presionar una balanza. Posiblemente lo que el animal perdió por el efecto de la lesión sea esa parte asociativa, necesaria para el aprendizaje, que es resultado de la integración de la información sensorial.

## REFERENCIAS

1. Albe-Fessard, D., Oswaldo-Cruz, E. et Rocha-Miranda, C. 1960. Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse a des types divers d'afférences I Etude macrophysiologique. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12:649-661.
2. Albe-Fessard, G. 1973. Electrophysiological methods for the identification of thalamic nuclei. *Z. Neurol.*, 205:15-28.
3. Andersen, P. and Sears, T. A. 1964. The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge. *J. Physiol. London.* 173:459-480.
4. Andersen, P. Rhythmic 10/sec activity in the thalamus. En *The Thalamus* Editado por P. Purcupa y Melvin, D. Yahr. New York. Columbia University Press. 1969. 143-151.
5. Adrian, E. D. 1971. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. *J. Physiol.*, 253:159-191.
6. Ajmone Marsan, C. 1965. "The thalamus: Data on its functional anatomy and on some aspects of thalamo-cortical integration". *Arch. Ital. Biol.*, 103:847-892.
7. Anokhin, P. K. A new conception of the physiological architecture of conditioned reflexes. En: *Brain Mechanisms and Learning*, Editado por: Fessard, G. and Konorski, Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1961. 189-229.



## REFERENCIAS

8. Anokhin, P. K. 1961. Electroencephalographic analysis of cortico-subcortical relations in positive and negative conditioned reflexes. Ann. New York Acad. Sci. 92:899-938.
9. Beranek, R. y Hník, P. 1959. Long-term effects of tenotomy on spinal monosynaptic response in the cat. Sci. 130:981-982.
10. Borisy, E. G. A History of Experimental Psychology. Appleton-Century-Crofts. 4nd. ed. New York, 1978.
11. Brunner, J. y Tauc, L. 1966. Long-lasting phenomena in the molluscan nervous system. Exptl. Biol. 20:475-475.
12. Brust-Carmona, H.; Portes, J.L. y Mascher, I. 1971. Instrumental and inhibitory conditioning in cats. I. Effects of neocortical ablation. Boln. Inst. Estud. Med. Biol. Univ. Nac. Méx. 27:1-8.
13. Brust-Carmona, H. y Zarco-Coronado, I. 1971. Instrumental and inhibitory conditioning in cats. II. Effects of paleocortical and caudate nucleus lesions. Boln. Inst. Estud. Med. Biol. Univ. Nac. Méx. 27:61-70.
14. Brust-Carmona, H.; Prado-Alcalá, R. y Grinberg-Zylberbaum, J. 1971. Bloqueo reversible de respuestas condicionadas motoras por la aplicación de anestésicos locales en el núcleo caudado. Boln. Inst. Estud. Med. Biol. Univ. Nac. Méx. 27:109-114.

## REFERENCIAS

15. Brust-Carmona, H. y García-Muñoz, M. 1973. Bases neurofisiológicas del aprendizaje instrumental. Sistemas de reforzamiento positivo y negativo. Ciencias, Mex. XXVIII, 91-97.
16. Brust-carmona, H., Prado-Alcalá, R., Grinberg-Zylberbaum y Zarco-Coronado, J. Modulatory effects of acetylcholine and catecholamines in the caudate nucleus during motor conditioning. En: Neurohumoral Coding of Brain Function, Editado por Myers and Drucker-Colin, New York, Plenum, Publ. Co. 1974, 171-187.
17. Buchwald, N. A., Horvath, F. E., Soltsusik, S. y Romero-Sierra, C. 1964. Inhibitory responses to basal ganglia stimulation. Boln. Inst. Est. Med. Biol. Univ. Nac. Mex. 22:363-377.
18. Burke, W. 1966. Neuronal models for conditioned reflexes. Nature, 210:269-270.
19. Buser, P. Subcortical controls of pyramidal activity. En: The Thalamus. Editado por Purpura, D. P. and Yahry, M. N. New York. Columbia University Press. 1966.
20. Buser, P. y Horvath, F. E. 1972. Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activity. II. Further differentiation between spindle systems by cooling and lesions in the mesencephalon. Brain Res., 39:43-60.

## REFERENCIAS

21. Cajal, S. Ramón y. Histología del sistema nervioso de L'Homme et des vertébrés. Madrid 1958 (Reimpresión de 1914).
22. Cajal, S. Ramón y. Degeneration and regeneration of the nervous system. R. M. May (trans), London, Oxford University Press, 1928.
23. Carpenter, E. Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei. En The Basal Ganglia. Editado por Yahr, M. D. New York, Raven Press, 1976. 1-36.
24. Consolazione, A., Bentivoglio, M., Goldstein, M. y Toffano, G. 1985. Evidence for crossed catecholaminergic nigrostriatal projections by combined wheatgerm agglutinin-horseradish peroxidase retrograde transport and tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. Brain Res. 338:140-143.
25. Cowan, W. M. y Powell, T. P. S. 1958. The projection of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rabbit. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 18:266.
26. Crosby, E. C., Humphrey, T. y Lauxer, E. W. Correlative anatomy of the nervous system. The Macmillan Company, 1962.
27. De long, M. R. 1973. Motor functions of the basal ganglia: Single unit activity during movement. Neurosci. Res. 8:319-325.

## REFERENCIAS

28. Dinsman, W. y Sporn, M. R. Molecular theories of memory. En: A First Reader in Physiological Psychological. Editado por Lubart, F.J., New York, Harper & Row Publishers, 1970. 155-161.
29. Eccles, J. C. Possible ways in which synaptic mechanisms participate in learning, remembering and forgetting. En: The Anatomy of Memory, Editado por D. F. Kimble, Palo Alto, Calif. Science and Behavior Books, Inc. 1965, vol.1, 12-87.
30. Eccles, J. C. The Understanding of the Brain. McGraw Hill Co., New York, 1973.
31. Eccles, J. C. The effects of use and disuse on synaptic function. En: The Brain Mechanisms and Learning. Editado por Brazier, M. New York. Raven Press, 1979. 235-251.
32. Entinsh, D., Dunn, A., Glassman, J. F., Wilson, J. F., Hagan, E. y Damstra, T. Biochemical approaches to the biological basis of memory. En: Handbook of Psychobiology, New York. Academic Press, 1975. 201-236.
33. Everts, E. V. 1974. Minireview: Brain mechanisms in motor control. Life Sci., 15: 1393-1399.
34. Feser, J., Deniau, J. M., Hammond-Le Guader, C. y Ohse, C. 1978. Connections from the basal ganglia to the thalamus. En: Applied Neurophysiol. 41:121-130.

## REFERENCIAS

35. Fisher, R. S., Levine, M.S., Gazzera, R. A., Hull, C.D. y Buchwald, N. A. 1983. Postnatal development of caudate input neurons in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 219:51-69.
36. Fisher, R. S., Shiots, Ch., Levine, M. S., Hull, Ch. D. y Buchwald, N. A. 1984. Buchwald. Interhemispheric organization of corticocaudate projections in the cat: A retrograde double-labelling study. *Neurosci. Lett.*, 48:369-373.
37. Forbes, A. 1922. The interpretation of spinal reflexes in terms of present knowledge of nerve conduction. *Physiol. Rev.*, 2:361-414.
38. Galambos, R. and Morsan, C. T. The neural basis of learning. En *Handbook of Physiology: Neurophysiology Sec. 1. Vol. III.* Edited for. Am. Physiol. Soc., Washington, D. C. 1960.
39. Gerard, R. W. 1949. *Physiology and Psychiatry.* Am. J. Psychiat., 106:161-173.
40. Glickstein, M. Neurophysiology of learning and memory. En *Physiology and Biophysics I. The brain and neural Function.* Edited for. Fuch-Patton, W. B. Lond. Sanders Co. 1979.
41. Gorbachevskaya, G. I. 1969. Connections between the anterior caudate nucleus and the thalamic nuclei. *Ann. Anat. Histol. Embriol.* 57(7):12-17.

## REFERENCIAS

42. Gutmann, E. 1976. Neurotrophic relations. *Annu. Rev. Physiol.* 38:177-216, 1976.
43. Gutmann, E. y Hnik, P. The effects of use and disuse on neuromuscular functions. American Elsevier Publishing, Co. Inc., New York, 1963.
44. Guzmán-Flores, C., Alcaraz, M. y Fernández, A. 1968. Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Boln. Inst. Estud. Med. Biol. Univ. Nac. Mex.* 16:29-31.
45. Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F., Umbach, W. y Ganslberser, J. A. 1960. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, 83:337-350.
46. Hassler, R. Thalamic regulation of muscle tone and the speed of movements. En: *The Thalamus*. Editado por Fuxe, D. P. and Yahr, M. D. Columbia, New York, University Press, 1966, 419-438.
47. Hernández-Peón, R. 1960. Neurophysiological correlates of habituation and other manifestations of plastic inhibition. *Electroencephalos. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 13:101-114.
48. Hilsard, E. R. y Marquis, D. G. Condicionamiento y aprendizaje. Editorial Trillas, México, 1969.

## REFERENCIAS

49. Hilgard, E. R. and Marquis, D. G. Conditioning and learning. Appleton Century Crofts, New York, 1976.
50. Horvath, F. E. y Buser, P. 1972. Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activities: I. Differentiation between ventral and dorsal spindle systems. Brain Res. 39(1):21-41.
51. Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. 1965. Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. J. Neurophysiol., 28:229-289.
52. Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. 1965. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J. Neurophysiol., 28:1041-1059.
53. Hsden, H. y Eschazi, E. 1962. Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. US., 48:1366-1373.
54. Jasper, H. H. 1949. Diffuse projection systems: The integrative action of the thalamic reticular system. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1:405-420.
55. Jasper, H.H. y Ajmonio-Marsan, C. A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of The Cat. Natn. Res. Coun. Rep. Ottawa, 1954.

## REFERENCIAS

56. Jasper, H. H. Unspecific thalamo cortical relations. En: Handbook of Physiology section Neurophysiology, Editado por, Am. Physiol. Soc. Washington, D. C. 1960. 1307-1321.
57. Jasper, H. H. y Van Buren, J. 1953. Interrelationship between cortex and subcortical structures: Clinical electroencephalographic studies. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. 4:168-188, 1953.
58. Jones, E. G. Functional subdivision and synaptic organization of the mammalian thalamus. En: Neurophysiology. IV. International Review of Physiology, V, 25. Editado por Porter, R. Baltimore. University Park Press. 1981. 173-245.
59. Jones, E. G. y Davett, R. X. 1974. Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in rat, cat, and monkey. J. Comp. Neurol. 154:349-378.
60. Kandel, E. R. 1970. Nerve Cells and Behavior. Sci. Amer., 223:57-67.
61. Kandel, E. R. Invertebrate nervous systems and the mechanisms of behavior. En: The Nervous System, vol. 1: The Basic Neurosciences. Editado por Roscoe, O. Brady, New York. Raven Press, 1975. 663-669.



## REFERENCIAS

62. Kandel, E. R. Cellular Basis of Behavior. An introduction to behavioral neurobiology. W. H. Freeman and Company, San Francisco, 1976.
63. Kandel, E. R. Cellular aspects of learning. En: Brain Mechanisms in Memory and Learning. Editado por M.A. Brazier, New York, Raven Press, 1979. 3-16.
64. Kappers, C.U.A. 1916. Further contributions of neurobiotaxis; an attempt to compare the phenomena of neurobiotaxis with other phenomena of taxis and tropism, the dynamic polarization of the neurone. J. Comp. Neurol., 27:261-298.
65. Kennard, M. A. 1943. Effects on electroencephalogram of chronic lesions of basal ganglia, thalamus and hypothalamus of monkeys. J. Neurophysiol. 6:405-416.
66. Konorski, J. Conditioned Reflexes and Neuron Organization. Cambridge University Press, New York, 1948.
67. Krauthamer, G. M. 1963. Inhibition of evoked potentials by striatal stimulation and its blockade by strychnine. Science 142:1175-1176.
68. Larrabee, M. G. y Bronk, D. W. 1947. Prolonged facilitation of synaptic excitation in sympathetic ganglia. J. Neurophysiol., 10:139-154.

## REFERENCIAS

69. Lashley, K.S. Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain. Chicago University Press, Chicago, 1929.
70. Lashley, K. S. 1931. Mass action in cerebral function. Science, 73:245-254.
71. Laursen, A. M. 1967. Higher functions of the central nervous system. Ann. Rev. Physiol., 29:543-579.
72. Le Ny, J. F. Le Conditionnement. Presses Universitaires de France, France. 1969.
73. Lorenté de Nô, R. 1939. Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. J. Neurophysiol., 1: 207-244.
74. Mehler, W. R. Further notes on the center median nucleus of Luys. En: The Thalamus. Edited for Purpura, D. P. and Yahr, M. D. New York. Columbia University Press. 1966. 109-127.
75. Mickle, J. P. 1976. Efferent connections of the caudate nucleus in the virginia opossum. J. Comp. Neurol., 166:373-386.
76. Miledi, R. 1960. The acetylcholine sensitivity of frog muscle fibers after complete or partial denervation. J. Physiol. (London), 151:1-23.
77. Miledi, R. 1960. Junctional and extra-junctional acetylcholinereceptors in skeletal muscle fibers. J. Physiol. (London), 151:24-30.

## REFERENCIAS

78. Morrel, F. 1961. Effect of anodal polarization on the firing pattern of single cortical cells. Ann. N. Y. Acad. Sci., 92:860-876.
79. Morrel, F. 1961. Electrophysiological contributions to the neural basis of learning. Physiol. Rev., 41:443-494.
80. Morrel, F. y Neitoh, P. 1962. Effect of cortical polarization on a conditioned avoidance response. Exp. Neurol., 6:507-523.
81. Morrison, R. S. y Demers, E. W. 1942. A study of thalamo-cortical relations. Am. J. Physiol. 135:281-292.
82. Nauta, W. J. H. y Whitlock, D. G. An Anatomical Analysis of the Nonspecific Thalamic Projection System. En Brain mechanisms and Consciousness. Editado por Blackwell. Oxford. Scientific Publications. 1954.
83. Norman, R. J., Villablanca, J. R., Kenneth, A. B., Schwalfel, J. A. and Buchwald, J. S. 1974. Classical eye blink conditioning in the bilaterally hemispherectomized cats. Exp. Neurol., 44:363-380.
84. Pavlov, I. P. 1906. The scientific investigation of the psychical faculties or processors in the higher animals. Science, 24:613-619.

## REFERENCIAS

85. Pavlov, I. P. Conditioned Reflexes. Trans. por G. V. Anrep, Oxford University Press, Loidon, 1927.
86. Pavlov, I. P. Actividad nerviosa superior, Ed. Fontanella, S. A. Barcelona, 1973, 477.
87. Penfield, W. 1963. Centrencehalic integrating system. Brain, 81, 231-234.
88. Prado-Alcalá, R., Grinbers-Zulberbaum, J., Alvarez-Leefmans, J., Gómez, A., Singer, S. y Brust-Carmona, H. 1972. A possible caudate cholinergic mechanism in two instrumental conditioning responses. Psychopharmacol. (Berl.), 25:339-346.
89. Prado-Alcalá, R., Grinbers-Zulberbaum, J., Alvarez-Leefmans, J. y Brust-Carmona, H. 1973. Supression of motor conditioning by the injection of 3M KCL in the caudate nuclei of cats. Physiol. Behav., 10: 59-64.
90. Powell, T. P. S. y Cowan, W. M. 1954. The conexiones of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat. J. Anat. Lond. 88:307-319.
91. Powell, T. P. S. y Cowan, W. M. 1956. A study of thalamostriate relations in the monkey. Brain. 79:364-396.
92. Prieto-Gomez, R. y Brust-Carmona, H. 1978. Lever pressing and passive avoidance conditioning in cats with lesions of nonspecific thalamic nuclei. Physiol. Behav. 21:967-971.

## REFERENCIAS

93. Purpura, D.P., 1975. Electrophysiological properties of basal ganglia synaptic relations. *Pharmac. Therap.* 8: 117-38.
94. Reyes-Vázquez, C., Zarco-Coronado, I. and Brust-Carmona, H. 1978. Effect of intracaudate microinjections of 6-hydroxydopamine upon the suppression of lever pressing and upon passive avoidance conditioning in cats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 9:747-751.
95. Reyes-Vázquez, C. y Brust-Carmona, H. 1980. Facilitation of the suppressing effect of dopamine upon motor conditioned response by 6-hydroxydopamine applied into the caudate nucleus in cats. *Pharmac. Biochem. Behav.* 13:97-101.
96. Rosce, G. J. 1978. Cells of origin of subcortical afferents to the caudate nucleus: a horseradish peroxidase study in the cat. *Brain Res.* 153:465-475.
97. Rusinov, V. S. 1956. Electrophysiological research in the dominant area in the higher parts of the central nervous system. *Intern. Congr. Physiol.* 20th, Bruxelles, Abstr. p. 785.
98. Sánchez, F., Jiménez, A., Vargas, E. y Barrientos, M. Sistema Interactivo de Análisis Bioc Estadístico. Facultad de Medicina, UNAM. 1973.
99. Sancho-Uzalde, H. Prieto-Gómez, E. y Brust-Carmona, H. 1975. On the search of the neuronal circuitry responsible of motor conditioned responses. *Neuroscience Abstracts*, VI, 5th. Annual Meeting of the Society for neuroscience, New York.

## REFERENCIAS

100. Shepherd, G. M. The Synaptic Organization of the Brain. An Introduction. Oxford University Press, New York, 1974.
101. Showers, M. J. 1958. Correlations of medial thalamic nuclear activity with cortical and subcortical neural areas. *J. Comp. Neur.* 109:261-315.
102. Smythies, J. R. Brain Mechanisms and Behavior: An Outline of the Mechanisms of Emotion, Memory, Learning and the Organization of Behavior, with Particular Regard to the Limbic System. Blackwell Scientific Publications. Second Ed. Oxford, 1970.
103. Terzuolo, C. A. & Adey, W. R. Sensorimotor Cortical Activities. En: Handbook of Physiology, Sec. 1, Vol. II. Chapter XXXIII. Edited for Am. Physiol. Soc., Washington, D. C. 1960.
104. Thompson, R.L., & Mellier, F.A. 1963. Permanent learning deficit associated with lesions in the caudate nuclei. *Am. J. Ment. Defic.* 67:526-535.
105. Truex, R. C. & Carpenter, M. B. Neuroanatomia Humana. El Ateneo. Buenos Aires, 1975.
106. Unklowsky, A. A. 1927. Concerning the condition of excitation in dominance. *Psychol. Abstr.* 1:2368-2390.
107. Van Buren, J. M. 1963. Confusion and disturbance of speech from stimulation in vicinity of the head of the caudate nucleus. *J. Neurosurg.* 20:148-157.

## REFERENCIAS

108. Van Der Kooy D. 1979. The organization of the thalamic, nigral and raphe cells projections to the medial VS lateral caudate-putamen in the rat. A fluorescent retrograde double labeling study. Brain Res., 169:381-387.
109. Vanderwolf, C. H. 1962. Medial thalamic functions in voluntary behavior. Can. J. Psychol., 16:318-330.
110. Vanderwolf, C. H. 1971. Limbic-diencephalic mechanisms of voluntary movement. Psychol. Rev., 78:83-113.
111. Vanderwolf, C. H. 1967. Effects of experimental diencephalic damage on food hoarding and shock avoidance behavior in the rat. Physiol. Behav., 2:229-237.
112. Walker, A. E. Internal structure and efferent-efferent relations of the thalamus. En The Thalamus, Editado por Purpura, D. P. and Yahry M. New York, Columbia University Press, 1969.
113. Woodworth, R. S. y Schlosberg, H. Psicología Experimental. Ed. Universitaria de Buenos Aires, Argentina, 1964.
114. Weers, E.J. y Beadwyler, S. 1971. Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. Physiol Behav., 6:240-246.
115. Yakovlev, P. I., Locke, S. y Anselvine, J. B. The limbic of the cerebral hemisphere, limbic nuclei of the thalamus, and the cingulum bundle. En The Thalamus, Editado por Purpura, D. P. and Yahry M. B. New York, Columbia University Press, 1966.