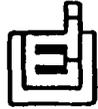


31962 2
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES IZTACALA**

***Aplicación de Naloxona en el Globo Pálido y
en el Núcleo Caudado:
Efecto sobre la memoria de largo plazo***

TESIS

**para obtener el grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS
Farmacología Conductual**

PRESENTA

MARIA ISABEL MARTINEZ GARCIA

DIRECTOR

DR. GUILLERMO COBOS-ZAPIAIN

LOS REYES, IZTACALA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FEBRERO de 1994



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.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección del Dr. Guillermo Cobos-Zapalaín, en el laboratorio de Neurofarmacología de la Unidad de Investigación Interdisciplinaria de la ENEP-Iztacala de la UNAM.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Guillermo Cobos-Zapián, director de este trabajo, por su valioso apoyo y estímulo y a los profesores-investigadores de la Maestría en Farmacología Conductual.

INDICE

RESUMEN

| | | |
|----------|--|-----------|
| I | INTRODUCCION | 1 |
| | El Aprendizaje y la Memoria | 4 |
| | Anatomía de los Ganglios Basales | 8 |
| | Aferencias del Cuerpo Estriado | 11 |
| | Eferencias del Cuerpo Estriado | 13 |
| | Aferencias hacia el Globo Pálido | 16 |
| | Eferencias del Globo Pálido | 18 |
| | Los Neurotrasmisores | 20 |
| | El Acido Gamma aminobutírico | 20 |
| | La Acetilcolina | 22 |
| | La Dopamina | 24 |
| | Los Péptidos endógenos | 26 |
| | El Receptor Opiáceo | 29 |
| | La Naloxona | 32 |
| | Los Péptidos Endógenos y el Aprendizaje | 33 |
| | Administración sistémica | 33 |
| | Administración Intracerebroventricular | 35 |
| | Lesiones Cerebrales | 36 |
| | Efectos de la manipulación colinérgica del NC | 37 |
| | Antecedentes relevantes | 39 |
| | Hipótesis | 40 |
| | Objetivos | 40 |

| | | |
|------------|-----------------------------------|-----------|
| II | METODOLOGIA | 41 |
| | Sujetos de Experimentación | 41 |
| | Caja de Condicionamiento | 41 |
| | Implementos para implantar | 42 |
| | Materiales para administrar | 42 |
| | Soluciones | 42 |
| | Procedimiento | 43 |
| | Cirugía Estereotáxica | 43 |
| | Sesión de Adquisición | 44 |
| | Administración de la droga | 44 |
| | Sesión de Retención | 45 |
| | Análisis Histológico | 46 |
| III | RESULTADOS | 47 |
| | HISTOLOGIA | 48 |
| | DISCUSION | 57 |
| | REFERENCIAS | 60 |

RESUMEN

Existen múltiples datos que avalan el hecho de que la administración de opiáceos tanto a nivel intracerebroventricular como sistémica interviene en los procesos de memoria y aprendizaje; sin embargo, los resultados reportados no son homogéneos, ya que algunos autores reportan facilitación y otros déficit en las tareas estudiadas,

El presente trabajo tiene como objetivo determinar cual es el efecto de la naloxona, antagonista opiáceo, al ser aplicada tópicamente tanto en el globo pálido (GP) como en el núcleo caudado (NC) que se sabe intervienen en los procesos mnémicos y que además poseen actividad neuroquímica opioide.

El estudio se llevó a cabo en ratas Wistar macho y se utilizó una tarea de prevención pasiva en un ensayo. Los sujetos experimentales fueron implantados unilateralmente en el GP y en el NC siete días antes del ensayo, que consistió en una sesión de adquisición y una de prueba la cual se realizó 24 horas después. Los grupos experimentales fueron: 1) ratas implantadas en el GP derecho: solución salina isotónica, 0.2, 0.4 y 0.8 μg de naloxona; 2) ratas implantadas en el GP izquierdo: 0.8 μg de naloxona; 3) ratas implantadas en el NC derecho: solución salina, 0.4 y 0.8 μg de naloxona; 4) ratas implantadas en el NC izquierdo: 0.8 μg de naloxona; 5) ratas no implantadas. Los tratamientos se realizaron dos minutos después de la sesión de adquisición.

El análisis histológico reportó que las puntas de las cánulas se localizaron en las estructuras elegidas, y el análisis estadístico de los datos muestra un déficit en la retención de la tarea dependiente de la dosis de naloxona aplicada.

Los hallazgos en este estudio sugieren que el sistema neuroquímico opioide palidal y estriatal participa en los procesos de memoria a largo plazo.

L I N T R O D U C C I O N

A partir de la caracterización de los receptores opiáceos en diversas zonas del cerebro de varios mamíferos incluyendo al hombre, el conocimiento sobre los péptidos endógenos (PE) a aumentado rápidamente. Los PE son sustancias que se encuentran en forma natural tanto en el cerebro como en otros órganos, poseen propiedades farmacológicas similares a la morfina, y están constituidos por endorfinas y encefalinas.

Las endorfinas se caracterizan porque derivan de la macromolécula proopiomelanocortina, son cadenas de aminoácidos más largas que las encefalinas, y de éstas moléculas se han identificado: la beta-endorfina de 31 aminoácidos, la alfa-endorfina de 16 aminoácidos, la delta-endorfina de 17 aminoácidos y la des-tir-delta-endorfina que tiene la secuencia de la delta-endorfina pero carece del aminoácido tirosina inicial. Las encefalinas tienen origen en la molécula denominada pro-encefalina, y se han caracterizado la met-encefalina y la leu-encefalina, ambas son pentapéptidos que se diferencian en su aminoácido terminal, metionina para la primera y leucina para la última.

A nivel cerebral los PE se encuentran en las siguientes estructuras: glándula pituitaria, hipotálamo medial, tálamo paraventricular, sustancia nigra, núcleo medial amigdalóide, globo pálido, amígdala, caudado putamen, núcleo accumbens y sustancia gris. Su concentración varía en cada una de

estas estructuras y dada su distribución es probable que tengan funciones diversas.

Sobre sus funciones se piensa que las endorfinas tienen relación con el estado de estrés y la obesidad, los mecanismos por medio de los cuales intervienen en estos procesos no son claros. De las encefalinas se sugiere que influyan en la liberación y en la acción de la vasopresina y la oxitocina, ambas hormonas contenidas en la hipófisis posterior al igual que las encefalinas. Las encefalinas de la glándula suprarrenal se liberan durante su estimulación, que puede ser un estado de estrés.

Los dos grupos de moléculas actúan como analgésicos, pero a diferentes niveles del sistema nervioso; la médula espinal para las encefalinas y la sustancia gris periacueductal para las endorfinas.

Además de estas funciones se cree que intervienen en los procesos de memoria y aprendizaje. La administración intracerebroventricular de morfina, leu-encefalina y met-encefalina provoca en ratas facilitación de ciertas tareas. Por otro lado, lesiones irreversibles en el globo pálido inducen un deterioro sobre el aprendizaje de una discriminación visual.

A principio de la década de los 80's se propuso que el "sistema general de aprendizaje" en la rata esta formado por un grupo de estructuras subcorticales esenciales para la adquisición normal de un gran número de tareas de laboratorio, este grupo incluye: al globo pálido, tálamo lateral, sustancia nigra, sustancia gris, rafe medio y formación reticular.

Las proyecciones del núcleo caudado hacia el globo pálido utilizan como neurotransmisores a las encefalinas, GABA, y probablemente sustancia P y dinorfinas. Es importante destacar que la concentración más alta de encefalinas la posee el globo pálido. Por otra parte, diversos estudios han evidenciado la participación del núcleo caudado en los procesos mnémicos.

EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Una teoría sobre el aprendizaje y la memoria es necesaria, debido a que gran parte de la variada conducta del hombre es resultado de estos procesos, aunque aún no existe una definición universalmente aceptada de memoria y aprendizaje existen aproximaciones notables.

El aprendizaje se refiere a la adquisición de información medido a través de cambios en la conducta, siempre que el cambio conductual no pueda explicarse en base a tendencias de respuestas innatas, a la maduración o estados temporales como la fatiga o el consumo de drogas (Bower y Hilgard, 1989).

Existen dos categorías básicas de aprendizaje: el **asociativo** y el **no asociativo**. En el aprendizaje no asociativo existe un solo tipo de evento, ejemplos de éste son la **habitua**ción, que se caracteriza por una disminución de la respuesta como resultado de la repetición del estímulo, y la **sensibiliza**ción, que consiste en un aumento en la intensidad de la respuesta como consecuencia de la aplicación continua del estímulo (Thompson y Donegan, 1989). Estos tipos de aprendizaje también son llamados **precondicionados** y son propios de todos los organismos desde los protozoarios y se presenta aun en animales espinales y células individuales (Ardila y Moreno, 1979).

El aprendizaje asociativo es la conjugación de dos o más eventos, ejemplos de este aprendizaje son el condicionamiento pavloviano (o clásico) y el condicionamiento instrumental. En el condicionamiento pavloviano un

estímulo incondicionado (EI) produce una respuesta incondicionada (RI), pero si el EI se aparea con un estímulo neutro, este último pasa a ser un estímulo condicionado (EC) que es capaz de producir una respuesta condicionada, que antes del apareamiento era la RI. El condicionamiento operante o instrumental se diferencia del clásico en que el reforzamiento se hace contingente (dependiente) a la ocurrencia de una respuesta, mientras en el clásico el reforzamiento (EI) se suministra independientemente de si el sujeto responde o no a la señal (Bower y Hilgard, 1989).

Además de estas categorías básicas de aprendizaje, existen teorías sobre el mismo, las cuales tratan de explicar los mecanismos conductuales de este proceso. Dichas teorías se pueden agrupar en dos grandes familias:

- 1) Las teorías de estímulo-respuesta y**
- 2) Las teorías cognoscitivistas.**

El primer grupo incluye el conexionismo de Thorndike, el condicionamiento clásico de Pavlov, el condicionamiento contiguo de Guthrie, la teoría sistemática de la conducta de Hull, el aprendizaje humano por asociación, el condicionamiento operante de Skinner y el muestreo del estímulo de Estes.

En el segundo grupo se incluyen la teoría de la Gestalt, el aprendizaje de signos de Tolman y el procesamiento de información de la conducta, (Bower y Hilgard, 1989).

La diferencia fundamental entre ambos tipos de teorías es cómo solucionan la pregunta ¿qué se aprende?, los teóricos de estímulo-respuesta responden que se aprenden hábitos, y los cognoscitivistas responden que se aprenden estructuras factuales. La primera postura recalca el desarrollo de pequeñas secuencias de respuestas, la segunda destaca el conocimiento factual (Bower y Hilgard, 1989).

El aprendizaje incluye por lo menos tres funciones:

- 1) El organismo que lo adquiere modifica su conducta,**
- 2) Se puede almacenar, y**
- 3) Se puede recuperar.**

Por otro lado, la memoria se refiere al almacenamiento de la información y es medida por medio de la recuperación de dicha información (Thompson y Donegan, 1989). Se conocen dos tipos de memoria: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La memoria a corto plazo, es una memoria inmediata, de capacidad limitada y es susceptible a interferencias dentro de los segundos o minutos posteriores a la adquisición de la información.

La memoria a largo plazo no es susceptible a interferencias, su capacidad es indeterminada y se sabe que no depende de la actividad continua de sistema nervioso central, ya que el cerebro puede ser inactivado por anestesia general, hipoxia e isquemia y los recuerdos almacenados previamente se conservan. Por lo tanto, se piensa que la memoria a largo plazo es el

resultado de cambios permanentes en las células nerviosas. El mecanismo por el cual la memoria de corto plazo es transformada en memoria de largo plazo se llama consolidación (Shashoua y Schmidt, 1989).

Se propone (Lynch y Baudry, 1984; Guyton, 1989), que los cambios realizados durante el proceso de aprendizaje se efectúan a nivel de las sinapsis, quizá cambios en el número de terminales presinápticas o en el tamaño de las terminales o en la conductividad de las dendritas. Tales cambios podrían provocar un aumento en el grado de facilitación de los circuitos neuronales específicos, permitiendo que las señales pasen con mayor facilidad cuando más frecuentemente sean utilizados (Guyton, 1989). Estos cambios sinápticos podrían involucrar síntesis de nuevas proteínas cerebrales, esta síntesis sólo parece requerirse para la memoria de largo plazo y no para la memoria de corto plazo (Davis y Squire, 1984).

Por otra parte, la consolidación de la memoria no es un proceso unitario y refleja la operación simultánea de varios procesos cerebrales, se busca comprender este fenómeno a través de correlatos bioquímicos-conductuales, neuroanatómicos y neurofisiológicos (Martínez y cols., 1983).

ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES

El Sistema Nervioso Central (SNC), formado por el encéfalo y la médula espinal, no posee divisiones naturales precisas, es una entidad anatomofuncional y se ha considerado útil referirse a ella como a segmentos con el fin de especificar sus localizaciones y sus relaciones anatómicas (Moyer, 1983).

El encéfalo se compone de tres subdivisiones básicas:

1 Hemisferios cerebrales

2 Tronco encefálico y

3 Cerebelo

Los hemisferios cerebrales son dos grandes masas bilaterales conectadas entre si por varios haces de fibras nerviosas, entre ellos el cuerpo caloso y la comisura anterior (Guyton, 1989).

El tronco encefálico a su vez está subdividido en los siguientes segmentos: diencéfalo, mesencéfalo o cerebro medio, metencéfalo o protuberancia y mielencéfalo o bulbo (Carpenter, 1976). En otra clasificación al telencéfalo y al diencéfalo se les llama cerebro anterior, al mesencéfalo se le

conoce como cerebro medio y al cerebelo, a la protuberancia y al bulbo se les llama cerebro posterior (Guyton,1989).

En el telencéfalo se localizan los ganglios basales, que son masas relativamente grandes de sustancia gris que se encuentran separados del diencéfalo por la cápsula interna (Moyer,1983).

Los ganglios basales están formados por cinco núcleos subcorticales:

- 1) núcleo caudado**
- 2) putamen**
- 3) globo pálido**
- 4) núcleo subtálamico y**
- 5) sustancia nigra**

El núcleo caudado y el putamen se desarrollan de la misma estructura telencefálica, en sentido rostral son continuos, juntos son llamados estriado, neoestriado, o cuerpo estriado. El globo pálido es parte del diencéfalo y está en posición medial al putamen y lateral a la cápsula interna. El núcleo subtálamico está por debajo del tálamo . La sustancia nigra se localiza en el cerebro medio, esta dividida en dos zonas: la reticular y la compacta. La zona reticular ventral parece ser una continuación caudal del globo pálido y la

zona compacta ubicada dorsalmente contiene neuronas ricas en melanina (Berne y Levy, 1986).

El núcleo caudado es una masa gris alargada y arqueada, su porción anterior o cabeza está conectada directamente al putamen. El resto del núcleo caudado forma un arco que disminuye de espesor al hacer curva alrededor del tálamo y lateral a éste (Moyer,1983).

La parte más delgada de la cola se dirige en dirección rostral y termina contigua con la amígdala. Debido a que el núcleo caudado forma un extenso arco, cualquier corte coronal en la porción media del cerebro puede mostrar dos porciones de éste, la más dorsal o superior es el cuerpo y la más ventral o inferior es la cola (Moyer, 1983).

El putamen, la parte más externa y grande de los ganglios basales se encuentra entre la cápsula interna y la lámina medular del globo pálido (Carpenter, 1976). El núcleo caudado y el putamen no se diferencian citológicamente y contienen el mismo tipo de neurotransmisores, juntos forman lo que se conoce como cuerpo estriado (Haber, 1986).

La células del cuerpo estriado son de dos tipos: células pequeñas redondas o fusiformes (Carpenter, 1986; Fox, 1976) que miden entre 10 y 20 micras, este tipo de células representa el 95% de las células del estriado, el resto lo forman células grandes multipolares que miden de 20 a 50 micras (Haber,1986). En el gato el tamaño promedio de estas células es de 0.6 micras y en el gibón no exceden de una micra (Fox,1976). Tanto células grandes como

pequeñas existen con espinas y sin ellas (Haber, 1986). En un estudio reciente (Kimura y cols., 1990), realizado en el mono y utilizando un método electrofisiológico, se demostró que el estriado posee dos tipos de neuronas relacionadas con los movimientos corporales y que proyectan sus axones hacia el globo pálido.

AFERENCIAS DEL CUERPO ESTRIADO

La mayoría de las aferencias a los ganglios basales terminan en el cuerpo estriado (Fig. 1). La más importante se inicia en la corteza cerebral, áreas específicas de ésta proyectan a diferentes zonas del estriado, y están topográficamente organizadas (Coté y Crutcher, 1991). Es posible que las aferencias corticoestriatales utilicen como neurotransmisores a los aminoácidos glutamato (Coté y Crutcher, 1991) y aspartato (Mc Geer, 1984; Haber, 1986). Otras aferencias importantes del estriado provienen del tálamo y la naturaleza del neurotransmisor utilizado en éstas aferencias, según algunos reportes puede ser el glutamato, el aspartato o la acetilcolina (Mc Geer, 1984; Haber, 1986). Se ha descrito que las aferencias al estriado desde la corteza y desde el tálamo finalizan y se agrupan en pequeños nódulos llamados estriomas, los cuales a su vez constituyen un compartimiento mayor denominado matriz (Coté y Crutcher, 1991).

La proyección de la sustancia nigra hacia el estriado es bilateral, al igual que la de la corteza, y utiliza como neurotransmisor a la dopamina, las células nigrales que contienen dopamina se localizan en la porción ventro medial y en la zona compacta y sus fibras axonales terminan en la parte dorsal del estriado (Haber, 1986). Algunos estudios proponen que esta vía además utiliza como neurotransmisores algunos péptidos endógenos, ya que se han encontrado receptores a dichas sustancias en el estriado (Morelli y Dichiaro, 1984; Mc Geer, 1984, Van der Kooy, 1986).

Otras aferencias de menor cuantía provienen del globo pálido y utilizan como neurotransmisor al ácido gamma aminobutírico (GABA), de la amígdala y tienen como neurotransmisor a la colesistoquinina y probablemente a la somatostatina, del cuerpo mamilar y de la formación reticular que tienen como sustancia transmisora a la histamina, del tegmentum, para esta proyección no se ha identificado ningún neurotransmisor, desde el rafe dorsal con 5 hidroxitriptamina (5-HT) como neurotransmisor, las proyecciones desde éste núcleo son bilaterales (Mc Geer, 1984) y desde el locus coeruleus con noradrenalina como neurotransmisor.

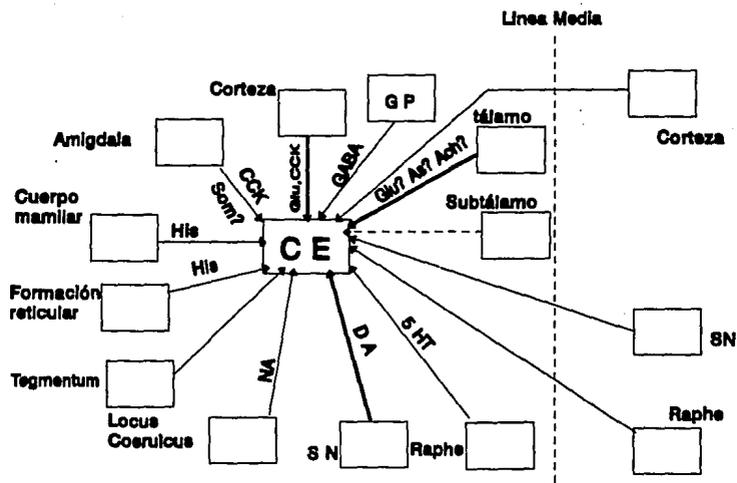


Fig. 1. AFERENCIAS DEL CUERPO ESTRIADO

AFERENCIAS DEL CUERPO ESTRIADO

Se han identificado tres proyecciones del núcleo caudado hacia: 1) la sustancia nigra, 2) el globo pálido (Fox y Rafols, 1975) y 3) el núcleo endopeduncular (Coté y Crutcher, 1991) es probable que exista otra eferencia menor hacia el subtálamo (Mc Geer, 1984). La proyección del estriado hacia la sustancia nigra es muy abundante y termina principalmente en la zona reticulada, como neurotransmisor utiliza a la sustancia P, a las dinorfinas, al GABA y probablemente a la colesistoquinina (Mc Geer, 1984). Un concepto

común en la organización estriatal del gato es que un sola eferencia envía terminales tanto al globo pálido como a la sustancia negra (Fox, 1975). Trabajos recientes (Parent y cols., 1984) realizados, en monos, han evidenciado que las proyecciones estriadopalidales son de la misma naturaleza neuroquímica que las estriadonigrales pero independientes en su origen celular (Fig. 2).

Las eferencias del cuerpo estriado hacia el globo pálido están bien establecidas y utilizan como neurotransmisores a las encefalinas (Arluison y cols., 1990), al GABA y probablemente a la sustancia P y a las dinorfinas (Mc Geer, 1984).

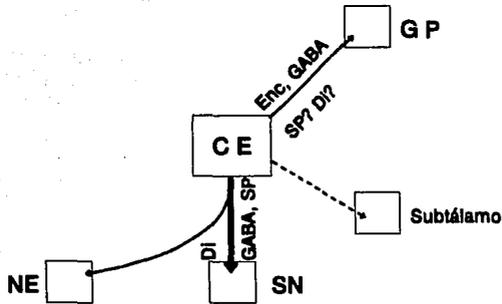


Fig. 2. EFERENCIAS DEL CUERPO ESTRIADO

El globo pálido (GP), es el segmento más interno y más pequeño del núcleo lentiforme o lenticular, formado por el GP y el putamen. El GP es dividido por la estría medular interna en dos segmentos: el interno y el externo. El segmento interno y la zona reticulada de la sustancia nigra (SN) tienen gran semejanza citológica, funcional y anatómica. El GP ocupa una posición estratégica en el circuito de los ganglios basales, es considerado la salida principal de éstos tanto hacia la corteza como a otros sitios cerebrales (Coté y Crutcher, 1991; Haber, 1986). Sus células son grandes multipolares y de tipo motor (Moyer, 1983). A pesar del hecho de que todas las neuronas palidales tienen la misma morfología y utilizan los mismos neurotransmisores, existen datos obtenidos en estudios hechos en monos, que indican claramente que el segmento externo y el segmento interno pueden ser considerados como entidades independientes. Además, se ha evidenciado la existencia de conexiones directas y recíprocas entre ambos segmentos (Hazrati y cols., 1990).

En un estudio de inmunoreactividad realizado en cerebros humanos se encontró una gran reactividad encefalina-positiva en el globo pálido, caudado y sustancia nigra (Gramsch y cols., 1979). En el cerebro de rata éstas sustancias se concentran principalmente en el estriado y en el diencefalo (Rossier y cols., 1977).

AFERENCIAS HACIA EL GLOBO PALIDO

Cuatro centros cerebrales envían sus proyecciones hacia el GP: el núcleo accumbens, el cuerpo estriado, la sustancia nigra, el tálamo y probablemente el tegmentum (Fig. 3). De éstas, la principal es la que proviene del núcleo caudado (Haber, 1985a). De las fibras provenientes del núcleo caudado cada segmento del globo pálido recibe aferencias de diferentes partes de aquel (Coté y Crutcher, 1991; Fox y Rafols, 1975; Haber, 1985a). Estas proyecciones contienen GABA, endorfinas, sustancia P y dinorfinas (Haber, 1985 a, b). Las proyecciones GABAérgicas que van del núcleo accumbens hacia el GP son muy densas en el cerebro de rata (Skeel-Kruger, 1984).

Estudios inmunohistoquímicos realizados en cerebros de rata (Cuello y Paxinos, 1978), y de mono (Haber, 1985 a,b) han demostrado conexiones neurales encefalina-positivas que van del caudado hacia el GP. Utilizando lesiones específicas, se ha demostrado que la inmunoreactividad puede ser abolida si se destruyen estas conexiones (Cuello y Paxinos, 1978).

En el segmento externo del GP las fibras encefalino-positivas son observadas más claramente que en el interno, (Haber, 1985 a). Las células encefalinérgicas y sustancia P positivas presentan el mismo patrón histológico: aparecen como colonias de fibras, denominadas por Haber y Nauta (1983) fibras "lanudas".

El GP también recibe aferencias de la sustancia nigra, las cuales utilizan a la dopamina como transmisor. Otros núcleos que también

proyectan hacia el GP son : el núcleo accumbens que tiene como neurotransmisor al GABA, el subtálamo del cual existe una proyección colateral hacia la sustancia nigra, y cuyo transmisor no ha sido aún identificado (Mc Geer, 1984).

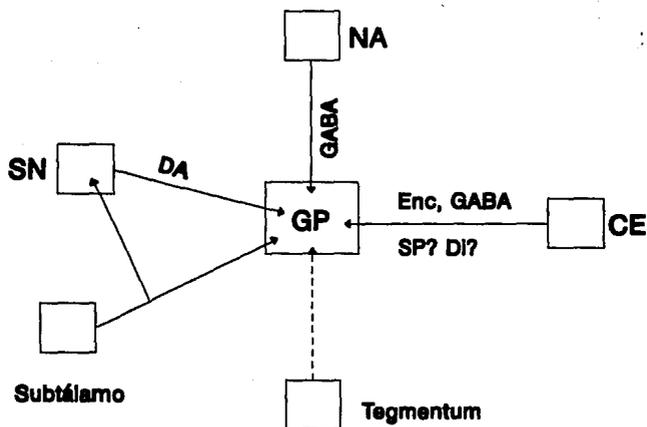


Fig. 3. AFERENCIAS DEL GLOBO PALIDO

EFERENCIAS DEL GLOBO PALIDO

Siete núcleos cerebrales son los que reciben eferencias del GP: el tálamo, el núcleo caudado, la sustancia nigra, el núcleo endopeduncular, el rafe, el subtálamo y la corteza frontal (Fig. 4). A excepción del tálamo y del rafe, las demás proyecciones utilizan al GABA como neurotransmisor (Mc Geer, 1984; Lindvall y Bjorklund, 1979).

Por medio de estudios autorradiográficos realizados en cerebros de rata, se observó que la proyección pálido-nigral termina en la zona compacta de la sustancia nigra sobre células dopaminérgicas (Hattori, Fibiger y McGeer, 1975).

Estudios recientes (Hazrati y Parent, 1991), sugieren que la proyección pálido-talámica en primates es un sistema formado por dos eferencias independientes; una se origina en el globo pálido interno y la otra en el externo.

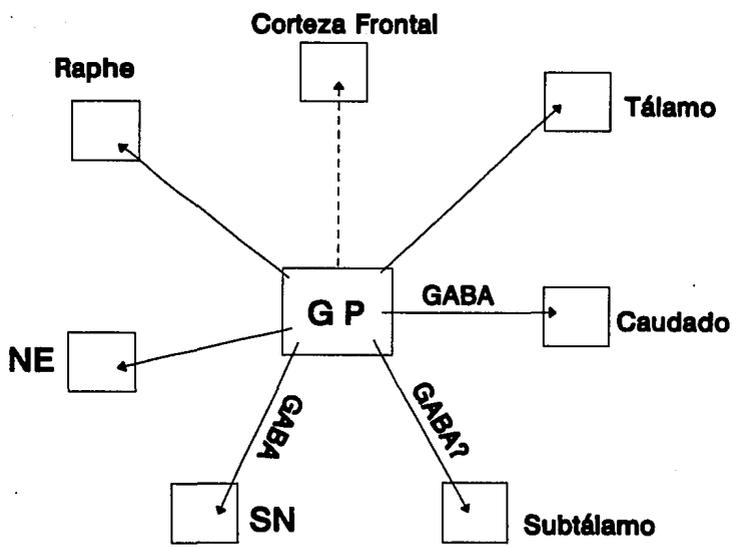


Fig. 4. EFERENCIAS DEL GLOBO PALIDO

LOS NEUROTRANSMISORES

La transmisión nerviosa está regulada por sustancias químicas conocidas como neurotransmisores, los cuales son liberados, por un impulso nervioso, hacia el espacio intersináptico para que interactúe con la membrana postsináptica (Sandoval y Lara, 1983).

Se conocen enlistados (Iversen, 1981; Ganong, 1988) que contienen más de 30 nombres de sustancias diferentes que incluyen aminoácidos, monoaminas y neuropéptidos. De esta lista solo la acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, el GABA y la glicina son aceptados como neurotransmisores, el resto se sugiere como probables.

EL ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO (GABA)

El GABA es un inhibidor postsináptico que se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central. El precursor de este neurotransmisor es el ácido glutámico quien por medio de una reacción de descarboxilación del grupo alfa carboxilo por acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) es biotransformado a GABA. La GAD ha sido purificada parcialmente a partir de cerebro de rata y de cerebro humano, tiene un peso molecular de 90000 daltones. La regulación de la actividad de esta enzima, la determina la

presencia de su coenzima, el fosfato de piridoxal (Tapia, 1983). La GAD ha sido indentificada tanto en fibras palidales con espinas como en fibras palidales sin espinas, en ambos segmentos del globo pálido (Haber, 1986).

La degradación metabólica del GABA se realiza por una reacción de transaminación en la que interviene la GABA-transaminasa (GABA-T), enzima que cataliza la transferencia del grupo amino del GABA al ácido alfa-cetoglutarico dando como productos al semialdehído succínico y al ácido glutámico (Tapia, 1983; Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989).

El GABA actúa aumentando la conductancia de los iones cloruro produciendo un potencial postsináptico inhibitorio. La deficiencia del GABA se asocia con signos de hiperexcitabilidad nerviosa y convulsiones. Los efectos del GABA sobre la conductancia del ión cloro son facilitados por las benzodiazepinas, ya que aumentan la eficiencia de la inhibición GABAérgica que produce disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas. Estas drogas tienen una notable capacidad para reducir la ansiedad, son relajantes musculares, anticonvulsivantes y sedantes (Katzung, 1987; Ganong, 1988).

El GABA es considerado como uno de los principales neurotransmisores de los ganglios basales, se encuentra presente en la vía estriadopalidal y estriadonigral. En el cerebro del mono, las concentraciones más altas de este transmisor se localiza en el globo pálido y en la sustancia nigra (Haber, 1986).

Existen estudios (Moroni y cols., 1978), que avalan la existencia de una relación entre la presencia de agonistas opioides como la beta-endorfina y

morfina y la tasa de recambio del GABA, en la SN, GP y NC. Cuando se administra morfina por vías subcutáneas y beta-endorfina por vía ICV en ratas, la producción de GABA en núcleo caudado disminuye pero aumenta en el GP y en la SN, estos cambios son inhibidos por la administración de naltrexona.

Por otro lado, los niveles altos de GABA en el cerebro antagonizan la analgesia, disminuyen la tolerancia y el desarrollo de la dependencia producidas por la administración subcutánea de morfina en ratón (Ho y cols., 1976).

LA ACETILCOLINA (Ach)

Es una amina cuaternaria de estructura química sencilla, que posee un nitrógeno cuaternario que soporta una cadena de dos carbonos y un grupo metilcarboxilo terminal. Se encuentra incluida en las vesículas sinápticas de los botones terminales de las neuronas colinérgicas (Ganong,1988). Se sintetiza a partir de acetil CoA y colina, esta reacción es catalizada por la enzima colinacetiltransferasa (AChE). Se encuentra gran actividad de esta enzima en los núcleos interpeduncular y caudado, siendo este último el sitio de máxima actividad (Cooper, Bloom y Roth, 1977), otros sitios en que se localiza son el epitelio corneal y las raíces ventrales de la médula espinal (Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989). La velocidad de la síntesis de la Ach, depende de la colina disponible.

La llegada de un impulso nervioso al botón sináptico aumenta la permeabilidad de la membrana al calcio y su entrada favorece la liberación de Ach hacia el espacio sináptico. La Ach liberada se une a receptores localizados en la membrana postsináptica facilitando la transmisión del impulso nervioso. Se sugiere que una vez agotada la Ach citoplasmática se empieza a utilizar la que se encuentra almacenada en las vesículas (Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989).

Existen dos tipos de receptores a la Ach: los nicotínicos y los muscarínicos. Los nicotínicos se encuentran en los ganglios simpáticos; pequeñas cantidades de Ach estimulan a la neuronas posganglionares y grandes cantidades bloquean la transmisión de impulsos de la neuronas preganglionares a las posganglionares. Los receptores muscarínicos están involucrados en la acción estimulante de la Ach sobre el músculo liso y las glándulas, estos receptores son bloqueados por la atropina (Ganong, 1988).

La distribución de los receptores varía en el sistema nervioso central; la corteza cerebral y el tálamo presentan una alta densidad de receptores nicotínicos. Los receptores muscarínicos son más abundantes en el resto del encéfalo en una proporción de 100 a 1 con aquellos (Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989).

LA DOPAMINA

La dihidroxifeniletilamina (dopamina, DA) pertenece al grupo de las catecolaminas, el cual además incluye a sus dos productos metabólicos: la adrenalina y la noradrenalina. Estas tres sustancias se forman por hidroxilación y descarboxilación de los aminoácidos fenilalanina y tirosina. La tirosina es el precursor inmediato en la vía de síntesis, este aminoácido cruza la barrera hematoencefálica y es capturado por las neuronas catecolaminérgicas a través de un mecanismo activo. Se biotransforma a dopa y ésta a su vez a dopamina en el citoplasma celular. El paso limitante en la tasa de síntesis es la conversión de tirosina a dopa.

El catabolismo de las catecolaminas es efectuado por las enzimas catecol-o-metiltransferasa y la monoaminoxidasa a través de una reacción de desaminación (Ganong, 1988).

El sistema transmisor más frecuentemente asociado a los ganglios basales, son las largas proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra, aproximadamente el 95% de las células de su zona compacta son dopaminérgicas (Haber, 1986), y la porción ventromedial de ésta proyecta hacia la porción dorsomedial del estriado.

Los receptores de la dopamina sólo se localizan en las regiones del cerebro en las cuales normalmente hay neuronas Daérgicas. A diferencia de los receptores a otras catecolaminas que se encuentran ampliamente

distribuidos en diferentes regiones del cerebro (Iversen, 1981). Al parecer existen varios tipos de receptores dopaminérgicos a nivel cerebral, de los cuales han sido identificados los DA₁ y los DA₂.

Se sugiere (Van der Kooy, 1986), que los receptores dopaminérgicos en el estriado se localizan sobre las espinas dendríticas de las fibras nerviosas postsinápticas.

En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal degeneran y el contenido de dopamina del cuerpo estriado es de cerca de 50% de lo normal. El parkinsonismo se observa también como una complicación del tratamiento con medicamentos tranquilizantes del subgrupo de las fenotiacinas. Estas sustancias interactúan tanto con neuronas noradrenérgicas como con dopaminérgicas (Ganong, 1988).

Es probable que el sistema GABAérgico interactúe con el sistema dopaminérgico, ya que estudios realizados en ratas a las cuales se les administró sistémicamente ácido aminooxiacético (AOAA), inhibidor de la GABA-T, se notó una disminución en la liberación de dopamina a nivel nigroestriatal (Sivam, Hudson, Tilson y Hong, 1987).

La liberación de dopamina también se encuentra disminuida cuando se les administra intracisternalmente a ratas el opiopéptido mu (μ) morficeptina. Por otra parte, en estudios realizados en rebanadas de cerebro de rata se demostró que las dinorfinas disminuyen la liberación de dopamina (Yonehara y Clouet, 1984).

LOS PEPTIDOS ENDOGENOS

El grupo de drogas conocido como opiáceos o narcóticos, comprende varios alcaloides que se encuentran en forma natural en el opio, de los cuales el prototipo es la morfina. Su efecto analgésico se conoce desde hace más de 2000 años (Iversen, 1981). Además existe un grupo de opiáceos sintéticos que incluye a la heroína, al levorfanol y a la meperidina entre otros. Otros efectos de los opiáceos son : sedación, depresión respiratoria, supresión de la tos y euforia, por mencionar algunos (Katzung, 1987).

Los opiáceos son las drogas que por excelencia se usan para ilustrar el fenómeno de tolerancia y dependencia. La tolerancia es inducida rápidamente tanto en el hombre como en los animales por la administración repetida de la droga. Después de varias dosis del opiáceo se puede necesitar hasta veinte veces más que la dosis inicial para obtener el mismo efecto (Iversen,1981).

En la actualidad se cuenta con sustancias cien veces más potentes que la morfina pero su inducción a la tolerancia y a la dependencia es mucho menor, un ejemplo de esta sustancias es el fentanil (Litter, 1988).

El descubrimiento de que en el cerebro de varios mamíferos incluyendo al hombre existen "opiáceos endógenos" es reciente. El término describe a las sustancias que se encuentran en forma natural en el encéfalo y en otros órganos, y que tienen efectos farmacológicos similares a la morfina (Frederickson y Geary, 1982). El conocimiento sobre los péptidos endógenos a

aumentado rápidamente desde que a mediados de los años 70's aparecieron los primeros trabajos que reportaron su existencia (Rossier y Chapouthier, 1983). Todos los péptidos endógenos pertenecen a una de las tres siguientes familias:

- 1.- La proopiomelanocortina (POMC), es una proteína de 267 aminoácidos, con peso molecular de 36000 daltones (Joseph, Louis y Aréchiga, 1983), es precursora de la beta-endorfina polipéptido formado por 33 aminoácidos, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), de la beta-lipotropina y de hormona estimulante de los melanocitos (MSH).**
- 2.- La proencefalina A, es el precursor común de la met-enkefalina y de la leu-enkefalina, ambas son pentapéptidos que se diferencian entre si por su aminoácido terminal del cual deriva su nombre, del péptido E y del péptido F.**
- 3.- La proencefalina B (prodinorfina), esta molécula es precursora de la alfa neodinorfina, de la beta neodinorfina, de la leu-morfina y de la leu-enkefalina (Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989).**

En general, las encefalinas se diferencian de las endorfinas en su :

- a) precursor químico: para las encefalinas proencefalina A y B, y para las endorfinas es la POMC.**
- b) distribución en el cerebro (ver tabla 1).**

- c) **vida media:** para las encefalinas es corta, de pocos minutos, para las endorfinas es de varias horas.
- d) **tamaño molecular:** las encefalinas son de cadena corta, pentapéptidos y las endorfinas son de cadena larga, polipéptidos.
- e) **potencia analgésica:** las encefalinas son 0.2 veces más potentes que la morfina y las endorfinas son 3 veces más (Salin-Pascual y Ortega Soto, 1989).

| ENCEFALINAS | ENDORFINAS |
|---|---|
| <p style="text-align: center;">globo pálido hipotálamo medial núcleo accumbens sustancia gris amígdala núcleo caudado tálamo cerebelo</p> | <p style="text-align: center;">hipotálamo medial tálamo paraventricular sustancia nigra sustancia gris núcleo amigdalóide medial locus ceruleus zona incierta</p> |

Tabla 1

**Distribución cerebral de las encefalinas y de las endorfinas
(Adler, 1980).**

Los opiáceos endógenos y exógenos producen catalepsia, marcha en círculos y conducta estereotipada, en ratas, cuando son administrados por vía sistémica. Es probable que estos efectos estén relacionados con las acciones sobre los receptores opiáceos de la sustancia nigra y del núcleo caudado e implican interacciones con sistemas DAérgicos y GABAérgicos (Goodman y Gilman, 1991).

Las subnormalidades neuroquímicas de la enfermedad de Huntington incluyen pérdida de fibras estriado-palidales y estriado-nigrales lo que conduce a deficiencias en los niveles de GABA y encefalinas en el globo pálido (Ruzicka y Jhamandas, 1990).

EL RECEPTOR OPIACEO

Para que las sustancias opiáceas tanto endógenas como exógenas puedan ejercer su acción necesitan unirse a un receptor. Un receptor es una molécula de origen protéico que se puede localizar en el interior o en el exterior de las células.

Un modelo tridimensional del receptor opiáceo posee las siguientes características:

- 1.- una zona aniónica, capaz de unirse al nitrógeno amínico de la morfina.**

- 2.- una zona plana, que se une al anillo bencénico, y
- 3.- una cavidad que se une al resto de la molécula (Litter,1988).

La fórmula química de la morfina difiere mucho de las de los opiáceos endógenos, pero la forma que adoptan en el espacio es muy semejante por lo cual se pueden unir al mismo tipo de receptor (Rossier y Chapouthier, 1983). Se han caracterizado tres tipos de receptores opiáceos :

- a) mu (μ) los cuales tienen mayor afinidad a la morfina y a las encefalinas
- b) kappa (κ) con afinidad a la ketociclazocina que es una agonista opiáceo sin uso clínico y
- c) delta (δ) con afinidad a las encefalinas y a las endorfinas.

Se cree que los diferentes efectos producidos por las sustancias opiáceas pueden ser debido a la diversidad de receptores (Litter, 1988).

Por medio de estudios autorradiográficos en cortes coronales de cerebro de rata (Pert y Snyder, 1975), se caracterizaron receptores opiáceos en el caudado, zona compacta de la sustancia nigra y sustancia gelatinosa de la médula espinal.

Se propone (Litter, 1988) una localización más amplia de estos receptores, aunque no se especifica de que tipo: tálamo, hipotálamo, corteza frontal, sistema límbico, núcleo amigdalóide, hipotálamo, núcleos septales, sustancia gris periacueductal, protuberancia, bulbo, locus ceruleus y sustancia gelatinosa.

En experimentos recientes realizados en cerebro de cobayo se encontró la siguiente distribución de receptores kappa y mu:

| KAPPA | MU |
|--------------------------|------------------------|
| Corteza prefrontal | Zona compacta de la SN |
| Zona reticulada de la SN | Amígdala |
| Pálido ventral | Núcleo accumbens |
| Núcleo accumbens | Colículo |
| Tubérculo olfatorio | Núcleo caudado |
| | Hipotálamo lateral |
| | Pálido ventral |
| | Bulbo olfatorio |

Por su localización se puede pensar que interactúan con el sistema dopaminérgico (Lahti y cols., 1989).

Recientemente (Hoffman y cols., 1991), se ha estudiado la participación de los receptores mu (μ) en la actividad motora de la rata. Se administró unilateralmente en el pálido ventral el agonista μ DAGO y se observó un incremento en la actividad motora.

LA NALOXONA

Existen varios derivados de los hipnoanalgésicos que actúan como antagonistas de los mismos por un mecanismo de competición a nivel de los receptores opiáceos celulares debido a la analogía de estructura química. De estos compuestos conviene señalar a la naloxona y la nalorfina. La naloxona deriva del alcaloide semisintético oximorfona y la nalorfina de la morfina. La nalorfina posee propiedades agonistas y antagonistas opiáceas lo que constituye un caso clásico de dualismo competitivo, en cambio la naloxona es un antagonista puro. La acción sobresaliente de la naloxona es su capacidad de prevenir y contrarrestar las acciones de la morfina; antagoniza la analgesia, el sueño, la depresión respiratoria, los espasmos gastrointestinales y la miosis, entre otras. El mecanismo de acción por medio del cual se logran estos efectos está totalmente claro, se trata de un antagonismo de competición por ocupación de los receptores específicos, por lo cual el agonista opiáceo no puede producir sus efectos. El empleo de naloxona marcada con Tritio ha demostrado que se une a la membrana de las células nerviosas donde se localizan los receptores opiáceos, de la misma forma que los péptidos endógenos (Litter, 1988; Goodman y Gilman, 1991).

La absorción de la naloxona es excelente por vía parenteral y sus efectos se presentan a los 15 minutos siguientes de su administración, se metaboliza en el hígado y es excretada por medio de la orina. Su indicación terapéutica es en caso de intoxicación por opiáceos naturales, semisintéticos o sintéticos,

obteniéndose resultados satisfactorios, además se puede utilizar en el diagnóstico de adicción a opiáceos (Litter, 1988).

Por otra parte, la naloxona ha sido empleada extensamente en experimentos sobre memoria y aprendizaje (Izquierdo, 1980; Izquierdo y Graudenz, 1980; Izquierdo y Días, 1983; Nabeshima y cols., 1983; Itoh y cols., 1987).

LOS PEPTIDOS ENDOGENOS Y EL APRENDIZAJE

Una de las funciones esenciales de los péptidos endógenos sería la de actuar como neurotransmisor de las neuronas que inhiben el dolor en la médula espinal. Además de esta función se cree que intervienen en otras en las que se incluye el aprendizaje y la memoria.

Administración Sistémica.

Al inicio de la década de los 80's se observó que las ratas que eran inyectadas sistémicamente con beta endorfina aprendían más rápido cierta tarea, efecto que podía ser bloqueado por naloxona (Goldberg, 1989), estos resultados son opuestos a los encontrados por De Almeida e Izquierdo (1989).

Introini y cols., (1985) administraron por vía intraperitoneal a grupos independientes de ratas beta endorfina, morfina, leu y met-enkefalina y naltrexona, a excepción de la última droga todas las anteriores provocaron un deterioro significativo en la retención de una prueba de evitación pasiva, la naltrexona favoreció la retención. Izquierdo (1979) utilizó morfina y naloxona y obtuvo los mismos resultados en una tarea de evitación activa, es decir la naloxona aumentó la retención y la morfina la disminuyó. Resultados opuestos fueron encontrados cuando se administró morfina a ratones por vía intraperitoneal, en este estudio facilitó la retención de una tarea de evitación pasiva, además dicho efecto fue totalmente antagonizado por la naloxona administrada por la misma vía. Por otro lado, se sugiere que los receptores opiáceos μ estén involucrados en dichos procesos (Shiigi y cols., 1990).

Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de esclarecer las funciones de los péptidos endógenos y sus posibles interrelaciones con otros neurotransmisores. Hasta el momento existen evidencias (Baratti y cols., 1984; Introini y Baratti, 1984) de que el antagonista muscarínico atropina revierte el efecto facilitador de la naloxona en una tarea de evitación pasiva cuando se administra por vía intraperitoneal. Además, la administración del agonista muscarínico oxotremorina revierte completamente el deterioro en la retención producido por la administración de beta endorfina, administrado a ratones por la misma vía. Se sugiere que los antagonistas opiáceos favorecen la liberación de acetilcolina desde las neuronas colinérgicas.

En otros trabajos ha quedado establecido que cuando se administra por vía intraperitoneal naloxona a ratas entrenadas en una tarea de evitación

pasiva facilita la retención, de manera contraria la administración de beta endorfina por la misma vía produce amnesia (Izquierdo y Graundez, 1980; Izquierdo, 1980; Izquierdo y cols.,1980).

La administración intraperitoneal de sustancia P a ratas, produce un aumento en la retención cuando se utiliza una tarea de evitación pasiva, este efecto se obtiene cuando la administración se hace 5 horas después del entrenamiento. Este efecto aumenta cuando se administra naloxona 30 minutos antes del entrenamiento. Debido a estas observaciones, se piensa que el sistema opioide esta involucrado en los procesos de memoria (Tomaz y cols., 1990).

Administración Intracerebroventricular.

De Almeida e Izquierdo (1984), utilizaron un paradigma de evitación pasiva, administrando por vía intracerebroventricular beta endorfina y encontraron que la latencia de retención aumentaba significativamente, en este trabajo se concluyó que la beta endorfina actúa a nivel del sistema nervioso. Utilizando la misma vía de administración Stein y Belluzi (1978) administraron a grupos diferentes de ratas morfina, leu-enkefalina y met-enkefalina. Los animales fueron sometidos a una prueba de evitación pasiva previa a la administración. Encontraron que las tres sustancias son facilitadoras del aprendizaje.

En otro trabajo, la administración intracerebroventricular de beta endorfina y de met-enkefalina a grupos independientes de ratas produjo amnesia retrógrada, en una tarea de evitación pasiva. (Lucion y cols., 1982). Las dosis utilizadas en este experimento (5 a 25 ng) son compatibles con la cantidad de beta endorfina liberada en el cerebro durante el entrenamiento de esta tarea. Estos resultados son consistentes con los de Itoh y cols., (1987), en este trabajo los autores administraron beta endorfina por vía intracerebroventricular y sometieron a los animales a una prueba de evitación pasiva, y encontraron un deterioro no significativo en la latencia de retención. Por otro lado, la administración intraperitoneal del antagonista opiáceo naloxona tuvo acción facilitadora sobre la misma tarea. De forma general se propone que los péptidos endógenos estén involucrados en los procesos de memoria y de aprendizaje.

Lesiones cerebrales.

En experimentos realizados con lesiones cerebrales tanto neurotóxicas como electrolíticas (Thompson y cols., 1984a, 1984b y 1986) en el globo pálido, sustancia nigra, tálamo lateral y rafe medio, se encontró un deterioro significativo en la retención de una tarea de discriminación visual y de plano inclinado. En estos trabajos se sugiere que dichas estructuras formen parte del "sistema general de aprendizaje". El resultado de las lesiones irreversibles en el globo pálido pueden tener relación con la presencia de fibras endorfinérgicas en esta estructura.

Efectos de la manipulación colinérgica del NC.

El interés por conocer los complejos procesos de memoria y aprendizaje ha conducido al estudio conductual de algunas estructuras subcorticales, entre ellas el núcleo caudado, dado que dicha estructura posee características determinadas tanto anatómicas como bioquímicas (Prado-Alcalá, 1985).

La actividad colinérgica del estriado durante los procesos mnémicos ha sido explorada ampliamente, se han hecho administraciones tópicas de drogas tanto colinérgicas como anticolinérgicas, de forma general se sabe que las primeras producen una facilitación del aprendizaje y las segundas son inhibitoras de éste. Se ha evidenciado un deterioro dependiente de la dosis de colina en el aprendizaje cuando la colina se administra en el núcleo caudado de gatos. Así, dosis pequeñas mejoran la ejecución y dosis altas la deterioran. La dosis de 7.69 µg de colina mejoran la ejecución y 15.38 µg la bloquean (Cobos-Zapíaín y cols., 1977; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979).

A diferencia de la colina, la escopolamina produce un bloqueo en la ejecución de una tarea instrumental, este efecto se ve disminuido cuando los sujetos de experimentación están sobreentrenados, esto se puede interpretar como que la participación del caudado en los procesos de memoria se limita a la etapa de adquisición y mantenimiento temprano (Prado-Alcalá y cols., 1978, 1980). Este mismo efecto del sobreentrenamiento se obtiene cuando se utiliza atropina (Giordano y Prado-Alcalá, 1986).

Cuando la neurotoxina colinérgica AF64-A es administrada en el núcleo caudado de ratas entrenadas en una tarea de evitación pasiva, la ejecución de ésta se vé disminuída, estos datos refuerzan la hipótesis de la participación colinérgica del caudado en los procesos mnémicos (Sandberg y cols., 1984). En estudios recientes (Díaz del Guante, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1991), se sugiere que la actividad colinérgica del cuerpo estriado está involucrada en la consolidación de la memoria. Un punto relevante en estudios posteriores con el núcleo caudado sería explorar ampliamente su actividad encefalinérgica en los procesos de memoria y aprendizaje.

Antecedentes Relevantes

Existen evidencias experimentales que avalan la participación del núcleo caudado en los procesos de memoria y aprendizaje, en particular utilizando un paradigma de evitación pasiva (Sandberg y cols., 1984; Giordano y Prado-Alcalá, 1985), mismo que se emplea en este trabajo.

No existen reportes sobre el uso del antagonista opiáceo naloxona administrado "in situ", la mayoría de los trabajos en los que se utiliza esta droga se ha administrado por vía sistémica (Izquierdo y Graundez, 1980; Izquierdo, 1979, 1980; Shiigi y cols., 1990). Los trabajos que reportan lesiones irreversibles en el globo pálido han demostrado la participación de dicha estructura en la retención de una tarea (Thompson y cols., 1984a, b; 1986).

A pesar de las controversias en los resultados de los trabajos citados, es evidente que un campo fructífero en la investigación con los opiáceos endógenos es conocer su papel funcional sobre la actividad de las estructuras en las que están presentes (Adler, 1980; Haber, 1985a, b), en términos de los circuitos neuronales involucrados en los diferentes procesos en los que intervienen (Salin y Ortega, 1989), y es por ello que se realizó el presente trabajo, como una extensión para esclarecer el papel que los opiáceos endógenos juegan en los procesos de memoria y aprendizaje.

HIPOTESIS

La administración de la antagonista opiáceo naloxona en el GP y en el NC de ratas produce un deterioro en la retención de una tarea de evitación pasiva.

OBJETIVO

Determinar el efecto de la naloxona sobre la memoria de largo plazo cuando se administra en el GP y en el NC de ratas.

II- METODOLOGIA

SUJETOS DE EXPERIMENTACION

Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar, procedentes del Bioterio General de la ENEP-Iztacala, cuyo peso osciló entre 300 y 350 gramos que fueron mantenidas en cajas individuales de acrílico con libre acceso a agua y alimento y períodos de luz y oscuridad alternados de doce horas cada uno.

CAJA DE CONDICIONAMIENTO

Una caja de prevención pasiva constituida por dos compartimientos de las mismas dimensiones 30 X 30 X 30 cm., separados por una puerta deslizable. El piso de uno de los compartimientos fue hecho con barras de aluminio de 6 mm de diámetro separadas 1.5 cm., una de otra, este compartimiento fue denominado compartimiento de seguridad (CS). El otro compartimiento tenía las paredes laterales en forma de V hechas de acero inoxidable, cafan desde la parte superior de la caja hasta el piso con una separación de 1.5 cm. entre ellas, este compartimiento denominado de castigo (CC) se electrificaba con un generador de choques eléctricos (Estimulador EC 2). Esta caja se encontraba en un cuarto sonoamortiguado para disminuir los ruidos que pudieran interferir en el experimento. La iluminación en la caja de condicionamiento se producía con un foco de 10 wats de color verde localizado en el CS.

IMPLEMENTOS PARA IMPLANTAR

Cánulas para implantación intracraneal de 1 cm de longitud, hechas a partir de agujas hipodérmicas del número 21, tornillos de 32vos de pulgada, acrílico dental y su disolvente, jeringas de 1 y 3 ml, taladro de alta velocidad y un juego de desarmadores de joyero, material quirúrgico y un aparato estereotáxico.

MATERIALES PARA ADMINISTRAR

Para la administración de la droga se utilizó una bomba de infusión SAGE modelo 355 acoplada a una microjeringa Hamilton de 10 μ l. A la misma microjeringa se le adaptó una cánula epidural del número 22, el otro extremo de la cánula epidural tenía acoplado un inyector de 1 cm. de longitud hecho a partir de una aguja dental del número 27 largo.

SOLUCIONES

Solución salina 0.9%, una caja de 10 ampolletas de naloxona (Du Pont), solución de formaldehído al 10%, 10 cajas de penicilina benzatínica, pentobarbital sódico y agua destilada.

PROCEDIMIENTO

Cada animal fue asignado a una de las siguientes condiciones: a) no implantados, b) con cánula implantada en el globo pálido derecho, c) con cánula implantada en el globo pálido izquierdo, d) con cánula implantada en el núcleo caudado derecho, e) con cánula implantada en el núcleo caudado izquierdo. Las cánulas para la aplicación tópica de sustancias a nivel intracerebral fueron implantadas en forma unilateral bajo anestesia general (pentobarbital sódico, 40 mg/kg, vía intraperitoneal).

CIRUGIA ESTEREOTAXICA

Después de anestesiado el animal, se afeitó la parte superior del cráneo y se fijó al aparato estereotáxico. Una vez fijado el sujeto de experimentación se expuso el cráneo por medio de una incisión longitudinal sobre la piel de la cabeza de aproximadamente 2 cm. Inmediatamente se removió el periostio para localizar los puntos de referencia estereotáxica; bregma y lambda. Se colocaron dos tornillos de 32avos en dos orificios hechos en el cráneo, uno a cada lado de la línea media. Para las ratas implantadas en el globo pálido se utilizaron las siguientes coordenadas: A = - 0.3, L = 2.3 y H = - 7.5. Para las ratas implantadas en el núcleo caudado las coordenadas fueron A = - 0.3, L = 2.3 y H = - 3.5 tomadas del atlas de Paxinos y Watson (1982). Las cánulas fueron fijadas al cráneo con la ayuda de los tornillos y acrílico, al finalizar la cirugía se le administro a cada animal penicilina benzatínica (50, 000 UI/kg) para evitar infecciones. Cada grupo experimental estuvo integrado por 10 ratas.

SESION DE ADQUISICION (SA)

Se colocó al sujeto de experimentación en el compartimiento de seguridad y diez segundos después se levanto la puerta deslizable dejando libre acceso al CC, en el momento en que la rata puso las cuatro patas en él se cerró la puerta y se aplicó un choque eléctrico en las patas de 0.3 mA/5 segundos, después se abrió la puerta y se permitió al animal pasar al CS. Los parámetros que se cuantificaron fueron: el tiempo que tardó el animal en pasar del CS al CC (latencia de adquisición, LA) y el tiempo que tardó en pasar del CC al CS (latencia de escape, LE).

ADMINISTRACION DE LA DROGA

La administración se realizó dos minutos después de la SA. Encontrándose la rata en su caja-hogar, se le colocó el inyector dentro de la cánula implantada, inmediatamente se encendió la bomba de infusión, el volumen que se inyectó fue de dos μ l durante dos minutos, el inyector se dejó dentro de la cánula dos minutos más para una mejor difusión de la sustancia. Durante el tiempo de la administración el sujeto se movió libremente dentro de su caja-hogar y no presentó anomalías motoras.

Los sujetos a los que se les administró naloxona la recibieron en dosis de 0.2, 0.4 y 0.8 μ g en dos μ l de solución salina isotónica, cada dosis corresponde a un grupo independiente de ratas implantadas en el globo pálido derecho. Al grupo de animales implantados en el globo pálido izquierdo se le

administro 0.8 µg de naloxona, dosis efectiva que produjo amnesia cuando se administró al globo pálido opuesto. Al grupo control implantados en el globo pálido derecho se le administró dos µl de solución salina isotónica.

A los grupos de ratas implantadas en el núcleo caudado derecho se les administró 0.4 y 0.8 µg de naloxona en dos µl de solución salina. Al grupo de animales implantados en el núcleo caudado izquierdo se les administró 0.8 µg de naloxona, dosis efectiva que produjo amnesia cuando fue administrada en el núcleo caudado opuesto. Al grupo control se le administró dos µl de solución salina en la misma estructura.

A los sujetos del grupo control íntegro, no implantados, se les sometió a la SA y a la SR, con el fin de obtener la intensidad de choque eléctrico adecuado para nuestros experimentos con ratas implantadas.

SESION DE RETENCION

Veinticuatro horas después de la sesión de adquisición, se metió al sujeto al CS durante diez segundos, luego se abrió la puerta y se midió el tiempo que tardó en pasar al CC (latencia de retención, LR). El criterio para designar que hubo retención fue de 600 segundos sin que la rata pasara al CC.

ANALISIS HISTOLOGICO

Al terminar el experimento, cada uno de los sujetos fue sacrificado con una sobre dosis de pentobarbital sódico y perfundido con 250 ml de solución de formaldehído al 10%, una vez terminada la perfusión se extrajo el cerebro y se puso en un frasco con solución de formaldehído al 10%. Ya que para el análisis histológico sólo se requiere la parte del cerebro que tiene la trayectoria de la cánula, se realizaron cortes paralelos de la parte más anterior y de la más posterior obteniéndose la porción que contenía la trayectoria.

Esta porción de cerebro se colocó en la base de un microtomo de congelación y se congeló con bióxido de carbono, inmediatamente se realizaron cortes de 50 micras de espesor, cada rebanada se desprendió de la cuchilla con un pincel y se suspendió en agua destilada. Se eligieron los dos mejores cortes y se colocaron en una laminilla la cual se puso en una ampliadora y se realizó la impresión en papel fotográfico kodabromide F-2 (Skinner, 1983).

III. RESULTADOS

En los grupos de animales implantados con cánula en el globo pálido derecho que se les administró solución salina, 0.2, 0.4 y 0.8 µg de naloxona, se comprobó por medio de un análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis que no hubo diferencia significativa entre ellos cuando se compararon las LA ($H = 2.245$; $gl = 3$ y $P > 0.5230$). Se encontraron los mismos valores no significativos cuando se compararon las LE ($H = 4.1414$; $gl = 3$ y $P > 0.2000$). En contraste, diferencias significativas fueron encontradas cuando se compararon las LR ($H = 19.72$; $gl = 3$ y $P < 0.0002$) (Gráfica 1), de los grupos mencionados sin incluir el grupo de animales íntegros.

El grupo de sujetos implantados en el globo pálido izquierdo se les administró la dosis efectiva de naloxona con el objetivo de comprobar la bilateralidad funcional de dicha estructura. Ya que sólo se compararon estos dos grupos, globo pálido derecho contra globo pálido izquierdo con 0.8 µg de naloxona, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, los resultados fueron $U = 30$ y $P = 0.13$, lo que indica que no hay diferencia significativa ya que la P es mucho mayor a 0.05 (Gráfica 2).

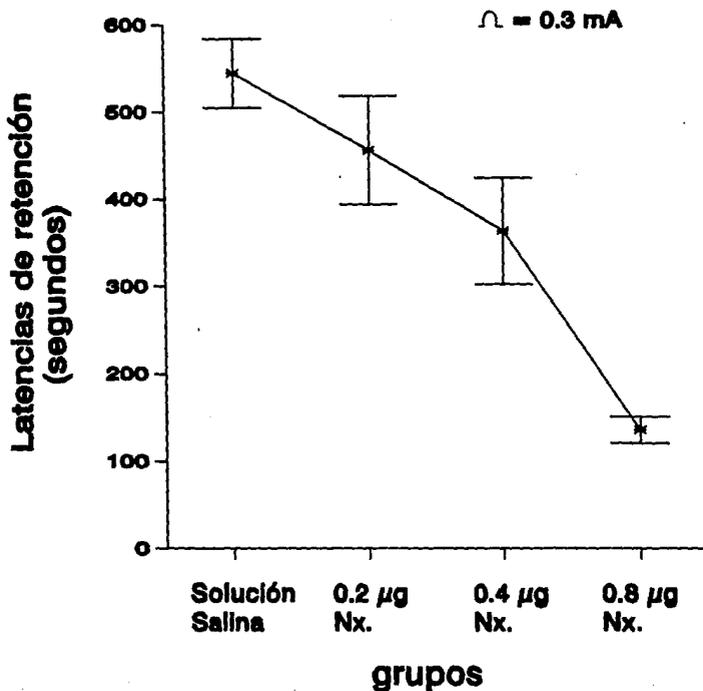
Entre los grupos experimentales con cánula implantada en el núcleo caudado derecho a los cuales se les administró solución salina, 0.4 y 0.8 µg de naloxona, no hubo diferencia significativa cuando se compararon las LA ($H = 2.965$; $gl = 2$ y $P > 0.2270$). El mismo análisis no paramétrico demostró que no hubo diferencias significativas entre estos grupos cuando se compararon sus

LE (H = 16.774; gl = 2 y P > 0.2163). Por otro lado, cuando fueron comparadas las LR diferencias altamente significativas fueron encontradas, H = 25.8; gl = 2 y P < 0.0001 (Gráfica 3).

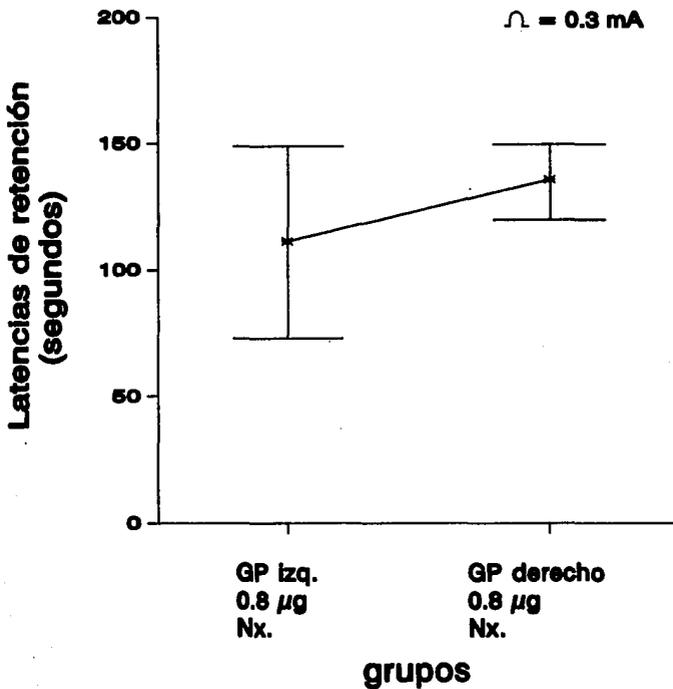
Además, se compararon el grupo implantado en el núcleo caudado izquierdo contra el grupo implantado en el núcleo caudado derecho, a los cuales se les administró la dosis efectiva de naloxona, 0.8 µg, se utilizó la prueba para muestras independientes de Mann-Whitney y no se encontró diferencia significativa, U = 38.500 y P = 0.19 (Gráfica 4).

HISTOLOGIA

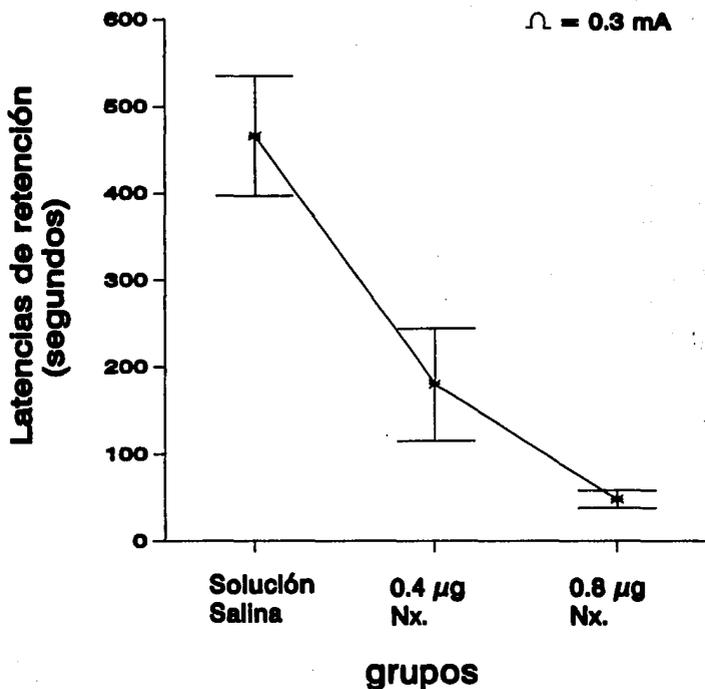
Por medio de la técnica histológica fotográfica se determinó que las puntas de las cánulas se localizaron en el globo pálido derecho, en el globo pálido izquierdo, en el núcleo caudado derecho y en el núcleo caudado izquierdo. (Figuras 5, 6, 7 y 8).



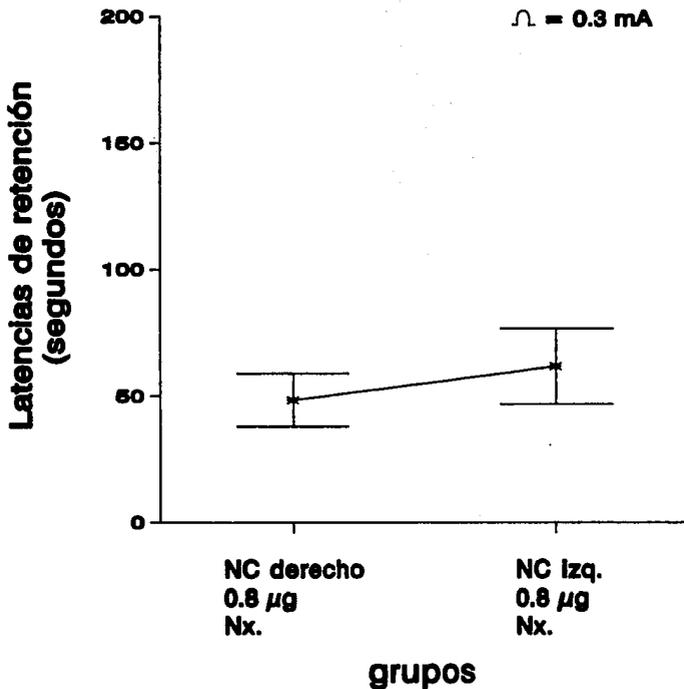
GRAFICA 1. Promedio de la latencia de retención de los grupos con cánula implantada en GP derecho. La medición se hizo 24 horas después de la sesión de adquisición.



GRAFICA 2. Promedio de latencias de retención de los grupos con cánula implantada en el GP izquierdo y en el GP derecho. Se les administró 0.8 μg . de naloxona. La retención se midió 24 horas después.



GRAFICA 3. Promedio de las latencias de retención de grupos experimentales con cánula implantada en el núcleo caudado derecho. La prueba de retención se realizó 24 horas después de la sesión de adquisición.



GRAFICA 4. Promedio de latencias de retención de los grupos con cánula implantada en el NC izquierdo y en el NC derecho. Se les administró 0.8 μg . de naloxona. La retención se midió 24 hrs. después.

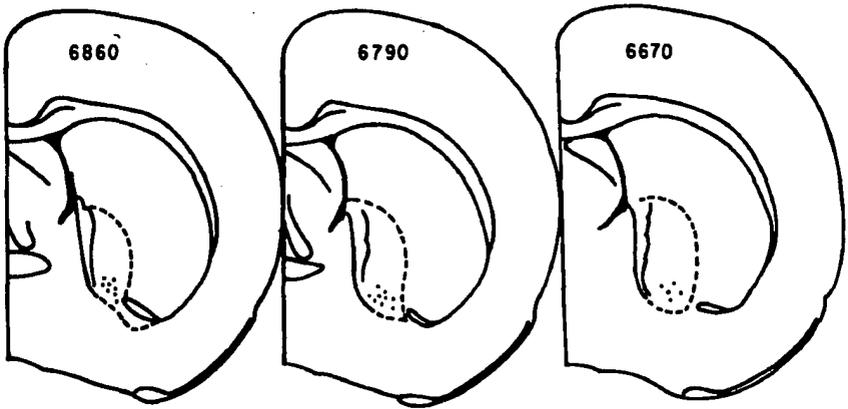


FIGURA 5. Representaciones esquemáticas de los sitios donde se encontraban las puntas de las cánulas implantadas en el globo pálido derecho. Las secciones coronales están sacadas del Atlas Köning y Klippel (1963).

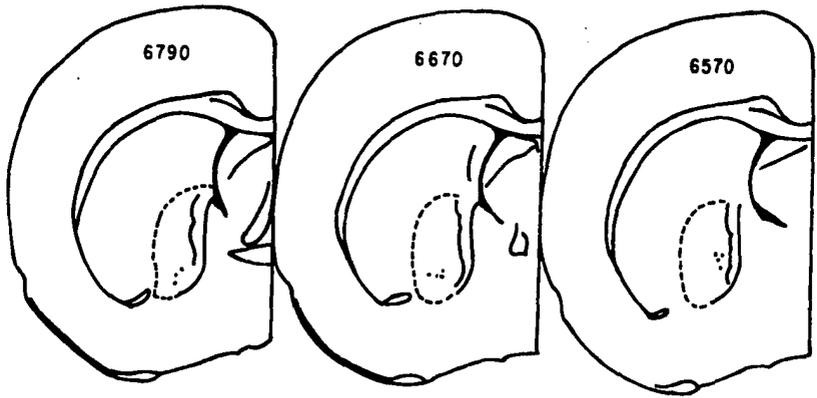


FIGURA 6. Representaciones esquemáticas de los sitios donde se encontraron las puntas de las cánulas implantadas en el globo pálido izquierdo. Las secciones coronales están sacadas del Atlas Köning y Klippel (1963).

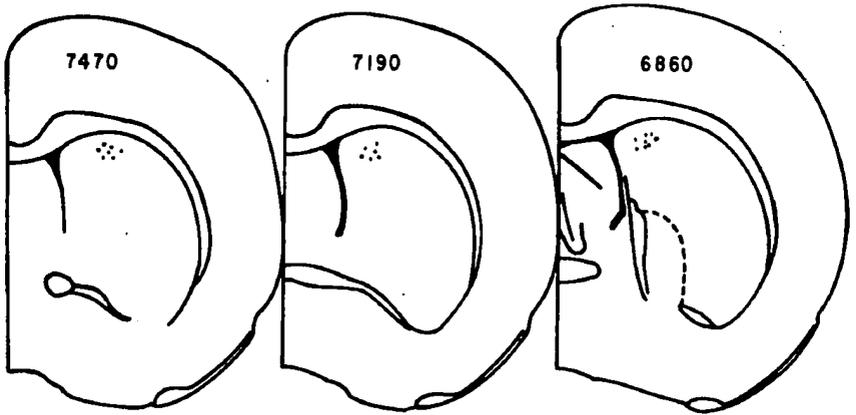


FIGURA 7. Representaciones esquemáticas de los sitios donde se encontraron las puntas de las cánulas implantadas en el núcleo caudado derecho. Las secciones coronales están sacadas del Atlas Köning y Klippel (1963).

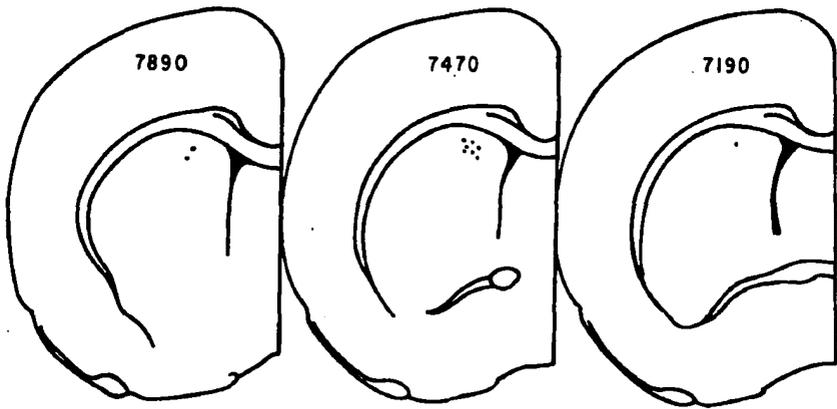


FIGURA 8. Representaciones esquemáticas de los sitios donde se encontraron las puntas de las cánulas implantadas en el núcleo caudado izquierdo. Las secciones coronales están sacadas del Atlas Köning y Klippel (1963).

DISCUSION

Los datos experimentales obtenidos sugieren que el sistema encefalinérgico estriado-palidal, de ratas macho de la cepa Wistar, participa en los procesos de memoria a largo plazo. Estos resultados se correlacionan con los de Stein y Belluzzi (1978), los autores administraron por vía ICV el agonista opiáceo met-enkefalina y encontraron una facilitación en la tarea estudiada, en el presente trabajo se utilizó el antagonista opiáceo naloxona y se evidenció un déficit en la retención de la tarea. Este decremento depende de la dosis, ya que a mayor dosis de naloxona es mayor el déficit en la retención. Una posible explicación de estos resultados sería la ocupación de los receptores opioides presentes en las estructuras estudiadas (Lahti y cols., 1989), por el antagonista naloxona y se podría sugerir que a mayor número de receptores ocupados, es mayor el deterioro en la retención. Desde el punto de vista molecular, este evento sería un antagonismo competitivo, este tipo de antagonismo tiene efectos opuestos (Litter, 1988).

Estos resultados tienen la misma tendencia para los animales con cánula implantada en el globo pálido derecho, en el globo pálido izquierdo, en el núcleo caudado derecho y en el núcleo caudado izquierdo, lo que puede ser indicativo de una relación neuroquímica muy estrecha entre ambas estructuras, no sólo en cuanto al sistema opioide, sino a otros sistemas como el GABAérgico que está presente tanto en las aferencias como en la eferencias del NC y del GP, y parece tener una relación funcional con el primero, como lo sugieren los trabajos de Moroni y cols. (1978) y Ho y cols. (1976).

A los sujetos implantados en el globo pálido izquierdo sólo se les administró la dosis efectiva de naloxona (8 µg) y se obtuvo el mismo efecto que cuando se administró en el GP derecho, lo que puede indicar que la amnesia que produjo la droga utiliza el mismo mecanismo tanto en el GP derecho como en el GP izquierdo, o sea que existe bilateralidad en dicha estructura sobre la retención de la tarea. Este mismo criterio es extensivo para los sujetos implantados en el núcleo caudado izquierdo y en el núcleo caudado derecho.

Estos hallazgos confirman la existencia de una estrecha relación neuronal estriado-palidal que ha sido previamente avalada por estudios inmunohistoquímicos (Haber, 1985 a, b).

Los trabajos previos que han utilizado naloxona para conocer su efecto sobre los procesos mnémicos han utilizado la vía de administración sistémica, la cual expone a la droga a procesos farmacocinéticos que pueden alterar sus efectos, estos procesos son evitados por la administración tópica. Por lo tanto se sugiere que la molécula de naloxona llegue a sus receptores sin modificaciones estructurales que alteren sus efectos.

Los resultados obtenidos permiten proponer la participación del sistema encefalinérgico estriado-palidal en los procesos de la memoria de largo plazo, aunque no es posible relacionarlos con la hipótesis que se refiere a la síntesis de nuevas proteínas o a la que se refiere a cambios permanentes en las células nerviosas (Lynch y Baudry, 1984; Guyton, 1989; Davis y Squire, 1984), ya que el mecanismo molecular en el cual se basan los presentes resultados, se explica por medio de un antagonismo competitivo. Aunque es relevante destacar que

durante los procesos mnémicos de memoria se efectúa una liberación de péptidos endógenos (Lucion y cols., 1982), lo cual permite suponer que en alguna vía metabólica de las neuronas involucradas se relacionen dicha biosíntesis con la producción de proteínas, esta suposición se basa en que los péptidos endógenos derivan de una macromolécula, la proopiomelanocortina, que está constituida fundamentalmente por aminoácidos (Rossier y Chapoutier, 1983). Por último, la hipótesis del presente estudio, fue corroborada.

REFERENCIAS

- 1.- Adler, M.W. 1980. Minireview. Opioid Peptides. *Life Science*. 26:497-510.
- 2.- Ardila, A. y Moreno, B.C. 1979. Aspectos Biológicos de la memoria y el aprendizaje. 1ra. edición. Ed. Trillas. México. Págs. 24-25.
- 3.- Arluison, M., Vankova, M., Cesselin, F., Leviel, V. 1990. Origin of some enkephalin-containing afferents to the ventro-medial region of the globus pallidus in the rat. *Brain Res Bull* 25(1): 25-34.
- 4.- Baratti, C., Intorini, I., and Huygens, P. 1984. Possible interaction between central cholinergic muscarinic and opioid peptidergic systems during memory consolidation in mice. *Behavioral and Neural Biology*. 40:155-169.
- 5.- Berne, R., y Levy, M. 1986. Fisiología. 1ra. edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires. págs. 277-278.
- 6.- Bower, G., y Hilgard, E. 1989. Teorías del aprendizaje. 2da. ed. Ed. Trillas. México. Págs. 20-26
- 7.- Carpenter, M.B. 1976. Fundamentos de Neuroanatomía. 1ra. edición. El Ateneo. Buenos Aires. Págs. 176-178.

- 8.- Cobos-Zapíaín, G., Eriksen Persson, G. M. y Prado-Alcalá, R. 1977. Efectos de la Aplicación de Colina en el Núcleo Caudado sobre el Condicionamiento Instrumental. I Congreso de Farmacología. Tampico, México.**
- 9.- Cooper, R. J., Bloom E. F. y Roth, H. R. 1977. Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. 1ra. edición. Ed. El Manual Moderno. México. Pág. 58.**
- 10.- Coté, L., and Crutcher, M, D. 1991. The Basal Ganglia. En: Principles of Neural Science. Editado por E. R. Kandel. Third Edition. Ed. Elsevier. Págs. 647-659.**
- 11.- Cuello, A. C., and Paxinos, G. 1978. Evidence for a long Leu-enkephalin striatopallidal pathway in the rat brain. Nature. 271:178-180.**
- 12.- Davis, H.P., and Squire, L.R. 1984. Protein synthesis and memory: a review. Psychol. Bull. 96:518-559.**
- 13.- De Almeida, M., and Izquierdo, I. 1984. Effect of the intraperitoneal and intracerebroventricular administration of ACTH, epinephrine, or beta-endorphin on retrieval of an inhibitory avoidance task in rats. Behavioral and Neural Biology. 40:119-122.**

- 14.- Diaz del Guante, M. A.; Cruz-Morales, S. E. and Prado-Alcalá, R. 1991. Time-dependent effects of cholinergic blockade of the striatum on memory. *Neuroscience Letters* 122: 79-82.
- 15.- Fox, C.A., and Rafols, J.A. 1976. The striatal efferents in the globus pallidus and the substantia nigra. En: *The basal ganglia*. Edited by M.D. Yahr. Raven Press, New York. Págs. 37-55.
- 16.- Fox, C.A. and Rafols, J.A. 1975. The radial fibers in the globus pallidus. *J.Comp. Neur.* 159:177-200.
- 17.- Frederickson, R.C.A., and Geary, L.E. 1982. Endogenous opioid peptides: Review of physiological, Pharmacological and clinical aspects. *Progress in Neurobiology.* 19:19-69.
- 18.- Ganong, W. 1988. *Fisiología Médica*. 11a. edición. Ed. El Manual Moderno. México. Págs. 76-77.
- 19.- Giordano, M. and Prado-Alcalá, R. 1986. Retrograde Amnesia induced by Post-trial Injection of Atropine into the caudate-Putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24(4):905-909.
- 20.- Goldberg, J. 1989. *Las endorfinas*. 1ra. edición. Ed. Gedisa. México. Págs. 165-166.

- 21.- Goodman, G., y Gilman, G. 1991. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. edición. Ed. Panamericana. Págs. 485-486.
- 22.- Gramsch, Ch., Holtt, V., Mehraein, P., Pasi, A., and Herz, A. 1979. Regional distribution of methionine-enkephalin and beta-endorphin like immunoreactivity in human brain and pituitary. *Brain Research*. 171:261-270.
- 23.- Guyton, A. 1989. Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. 1ra. edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires. Págs. 26-28; 262-264; 329-330.
- 24.- Haber, S.N. 1986. Neurotransmitters in the human and non human primate basal ganglia. *Human Neurobiol.* 5:159-168.
- 25.- Haber, S. and Nauta, W.J.H. 1983. Ramification of the globus pallidus in the rat as indicated by patterns of immunohistochemistry. *Neuroscience*. 9(2):169-173.
- 26.- Haber, S., and Watson, S. J. 1985b. The comparative distribution of enkephalin, dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain. *Neuroscience*. 14:1011-1024.
- 27.- Haber, S., Groenewegen, E.A. and Nauta, W.J.H. 1985a. Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *J. Comparative Neurology*. 235:322-335.

- 28.- Hattori, T., Fibiger, H.C. and McGeer, P.L. 1975. Demonstration of a pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. Comp. Neurol. 162:487-504.**
- 29.- Hazrati, L., and Perent A. 1991. Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. Brain Research. 550:142-146.**
- 30.- Hazrati, L., Parent, A., Mitchell, S., and Haber, S. 1990. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in the primates: a PHA-L anterograde tracing study. Brain Research. 533:171-175.**
- 31.- Ho, I. K.; Loh, H. H. and Way, L. 1976. Pharmacological manipulation of Gamma-Aminobutyric acid (GABA) in morphine analgesia, tolerance and physical dependence. Life Sciences. 18:1111-1124.**
- 32.- Hoffman, D., West, T., and Wise, R. 1991. Ventral pallidal microinjections of receptor-selective opioid agonists produce differential effects on circling and locomotor activity in rat. Brain Research. 550:205-212.**
- 33.- Introini, I., and Baratti, C. 1984. The impairment of retention induced by beta-endorphin in mice may be mediated by a reduction of central cholinergic activity. Behavioral and Neural Biology. 41:152-163.**

- 34.- Introini, I. B., McGaugh, J. L., and Baratti, C. M. 1985. Pharmacological evidence of a central effect of naltrexona, morphine and beta-endorphin and peripheral effect of met and leu-enkephalin on retention of an inhibitory response in mice. *Behavioral and Neural Biology*. 44:434-446.
- 35.- Itoh, S., Katsura, G., and Takashima, A. 1987. Interaction of cholecystokinin, beta-endorphin, and their antagonists on passive avoidance behavior in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65:2260-2264.
- 36.- Iversen, S. D., and Iversen, L. L. 1981. *Behavioral Farmacology*. Second edition. Oxford University Press. Págs. 206-207.
- 37.- Izquierdo, I., 1979. Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiates mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology*. 66:199-203.
- 38.- Izquierdo, I., and Días, R. 1984. Involvement of adrenergic receptors in the amnestic and anti-amnestic action of ACTH, beta-endorphin and epinephrine. *Psychoneuroendocrinology*. 9(1):77-81.
- 39.- Izquierdo, I., and Días, R. 1983. Effect of ACTH, epinephrine, beta-endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or beta-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychopharmacology*. 8(1):81-87.

- 40.- Izquierdo, I., and Graudenz, M. 1980. Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and beta-adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology*. 67:265-268.**
- 41.- Izquierdo, I., Souza, D., Carrasco, M., Días, R., Perry, M., Eisinger, S., Elisabetsky, E., and Vendite, D. 1980. Beta-endorphin causes retrograde amnesia and is released from the rat brain by various forms of training and stimulation. *Psychopharmacology*. 70:173-177.**
- 42.- Izquierdo, I. 1980. Effect of beta-endorphin and naloxone on acquisition memory and retrieval of shuttle avoidance and habituation learning in rats. *Psychopharmacology*. 69:111-115.**
- 43.- Joseph-Bravo, P.; Charli, J. L. y Aréchiga, H. 1983. Propiedades Generales de las neuronas peptidérgicas. En: *Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas*. UNAM. México. Págs. 126-127.**
- 44.- Katzung, B.G. 1987. *Farmacología Básica y Clínica*. 3ra. edición. Ed. El Manual Moderno. México. Pág. 355.**
- 45.- Kimura, M., Kato, M., and Shimazaki, H. 1990. Physiological properties of projection neurons in the monkey striatum to the globus pallidus. *Exp. Brain Res*. 82:672-676.**

- 46.- Köning, J. F. A. and Klippel, R. A. 1963. The rat brain a stereotaxic atlas of the forebrain and loxers parts of the brainstern. Williams and Wilkins, Baltimore.
- 47.- Lahti, R. A., Mickelson, M. M., Jodelis, K. S., and McCall, J. M. 1989. Comparative neuroanatomical distribution of the and opioid receptors in guinea pig brain sections. *European Journal of Pharmacology*. 166:563-566.
- 48.- Lindvall, O., and Bjorklund, A. 1979. Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Bain Research*. 172:169-173.
- 49.- Litter, M. 1988. *Farmacología Experimental y Clínica*. 7a. edición. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. Págs. 368.
- 50.- Lucion, A., Rosito, G., Sapper, D., Palmimi, A., and Izquierdo, I. 1982. Intracerebroventricular administration of nanogram amounts of beta-endorphin and met-enkephalin causes retrograde amnesia in rats. *Behavioural Brain Research*. 4:111-115.
- 51.- Lynch, G. and Baudry, M. 1984. The Biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. *Science*. 224:1057-1063.

- 52.- Martínez, J., Jensen, R., and McGaugh, J. 1983. Facilitation of memory consolidation. En: *The Physiological basis of memory*. Editor por: A. Deutch. Second edition. Academic Press. New York. Págs. 49-66.
- 53.- McGeer, E. G., Staines, W.A., and McGeer, P.L. 1984. Neurotransmitters in the basal ganglia. *Can. J. Neurol. Sci.* 11:89-99.
- 54.- Morelli, M., and Di Chiara, G. 1984. Coexistence of GABA and enkephalin striatal neurons and possible coupling of GABA-ergic opiate system in the basal ganglia. *Neuropharmacology.* 23:847.
- 55.- Moroni, F., Cheney, D. L, Peralta, E. and Costa, E. 1978. Opiate receptors agonists as modulators of gamma-aminobutyric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of the rat. *Pharmacol. Exp. Ther.* 207:870-877.
- 56.- Moyer, K. E. 1983. *Neuroanatomía*. 1ra. edición. Ed. Interamericana. México. Págs. 8-9; 90-95.
- 57.- Nabeshima, T., Kazawa, T., Furukawa, H., and Kameyama, T. 1986. Phencyclidine induced retrograde amnesia in mice. *Psychopharmacology.* 89:334-337.
- 58.- Parent, A., Bouchard, C. and Smith, Y. 1984. The striatopallidal and striatonigral projections: two distinct fiber systems in primate. *Brain Research.* 303:385-390.

- 59.- Paxinos, G. and Watson, C. 1982. The rat brain stereotaxic coordinates. Academic Press, Australia.**
- 60.- Pert, C. B., Kuhar, M.J. and Snyder, S.H. 1975. Autoradiographic localization of the opiate receptor in the rat brain. Life Science. 16(12):1846-1854.**
- 61.- Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D. and Bacha, M. G. 1978. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alteration performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficit. Life Science, 23:889-896.**
- 62.- Prado-Alcalá, R. A. and Cobos-Zapíaín, G. B. 1979. Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus. Neuroscience letters. 14:253-258.**
- 63.- Prado-Alcalá, R. A., Kaufmann, P. and Moscona, R. 1980. Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-Induced Protection Against Deficit of Learning. Pharmac. Biochem, Behav. 12(2):249-253.**
- 64.- Rizicka, B., and Jhamandas, K. 1990. Elevation of met-enkephalin like immunoreactivity in the rat striatum and globus pallidus following the focal injection of excitotoxins. Brain Research. 536:227-239.**

- 65.- Rossier, J., and Chapouthier, G. 1983. Encefalinas y Endorfinas. Mundo Científico. 3:68-79.**
- 66.- Rossier, J., Vargo, T., Minick, S., Ling, N., Blomm, F., and Guillemin, R. 1977. Regional dissociation of beta-endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary. Proc. Natl. Acad. Sci. 74(11):5162-5165.**
- 67.- Salín-Pascual, R. J. y Ortega Soto, H. A. 1989. Manual de Psicoquímica. 1ra. edición. Ed. CEDIS. México. Págs. 80-86.**
- 68.- Sandberg, K., Sanberg, P., Hanin, I., Fisher, A. and Coyle, J. 1984. Cholinergic lesion of the striatum impairs acquisition and retention of a pasive avoidance response. Behavioral Neuroscience. 98(1):162-165.**
- 69.- Sandoval, M. E., y Lara, R. 1983. Propiedades generales de la transmisión sináptica. En: Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas. Editado por: H. Pasantes-Morales y H. Aréchiga. Dirección General de Publicaciones. UNAM. México. Pág. 19.**
- 70.- Scheel-Krüger, J. 1984. On the role of GABA for striatal functions. Interation between GABA and enkephalin in the pallidal system. Neuropharmacology. 23(7B):867-868.**

- 71.- Shashoua, V., and Schmidt, R. 1989. Learning and memory, Neurochemical Aspects. En: Encyclopedia of Neuroscience. Birkhäuser Boston. Págs. 62-64.**
- 72.- Shiigi, Y., Takahashi, M., and Kaneto, H. 1990. Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by mu (μ) but not delta (δ) and kappa (κ) receptors. Psychopharmacology. 102:329-332.**
- 73.- Sivam, S. P., Hudson, P. M., Tilson, H. A., and Hong, J. S. 1987. GABA and dopamine interaction in the basal ganglia: dopaminergic supersensitivity following chronic elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels. Brain Research. 412:29-35.**
- 74.- Skinner, J. E. 1983. Neurociencia. 1ra. edición. Ed. Trillas. México. Págs. 119-123.**
- 75.- Stein, L., and Belluzzi, J. 1978. Brain endorphin and sense of well-being: a psychobiological hypothesis. En: Advances in Biochemical Psychopharmacology. Edited by E. Costa and M. Trabucchi. Raven Press. New York. Págs. 299-311.**
- 76.- Tapia, R. 1983. El ácido gamma-aminobutírico. En: Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas. Editado por: H. Pasantes-Morales y H Aréchiga. Dirección General de Publicaciones. UNAM. México. Págs. 57-59.**

- 77.- Thompson, R. and Donegan, N. 1989. Learning and Memory. En: Encyclopedia of Neuroscience. Birkhäuser. Boston. Págs. 5-7.**
- 78.- Thompson, R., Gibbs, R., and Ristic, G., Cotman, C. and Yu, J. 1986. Learning deficits in rats with early neurotoxic lesions to the globus pallidus, substantia nigra, median raphe or pontine reticular formation. Physiology and Behavior. 37:141-151.**
- 79.- Thompson, R., Harmon, D., and Yu, J. 1984b. Detour problem-solving behavior in rats with early lesions to the "general learning system". Physiological Psychology. 12(3):193-203.**
- 80.- Thompson, R., and Yu, J. 1984a. Specific brain lesion producing nonspecific (generalized) learning impairments in weanling rats. Physiological Psychology. 11(4):225-234.**
- 81.- Tomaz, C., Aguiar, M., and Nogueira, P. 1990. Facilitation of memory peripheral administration of substance P and naloxone using avoidance and habituation learning tasks. Neuroscience and Biobehavioral reviews. 14:447-453.**
- 82.- Van der Kooy D., Weinreich, P., and Nagy, J.I. 1986. Dopamine and opiate receptors: Localization in the striatum and evidence for their axoplasmic transport in the nigrostriatal and striatonigral pathway. Neuroscience. 19(1):139-146.**

- 83.- Yonehara,N., and Clouet, H. 1984. Effects of delta and mu opiopeptides on the turnover and release of dopamine in the rat striatum. Journal Pharmacol. Exp. Ther. 231(1):38-42.**