

72  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

"EFECTO DE LA INFUSION CRONICA DE  
GABA EN EL CUERPO ESTRIADO SOBRE  
UNA TAREA DE ALTERNANCIA ESPACIAL"

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
PRESENTA

OSCAR RICARDO GALICIA CASTILLO



Director: Dr. Simón Brailowsky Klipstein  
Sinodales: Dr. Roberto Prado Alcalá  
Dra. María Corsi Cabrera  
Lic. Sergio Meneses Ortega  
Mtra. Julieta Ramos Loyo

México, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

*Gracias a la Casa*

*Todo se lo debo a mi manager. Gracias Jefe.*

*A mi madre, que con sólo 1.50 cm siento que fue mucha.*

*A mis sisternas, por que sin ellas la vida sería muy aburrida.*

*Gracias al Laboratorio*

*A Tere por que mide 1.60*

*Al profesor Sergio Meneses, por dejarme pisar, respirar e incluso fumar en "SU" laboratorio.*

*Al Calixto, por que nada mas de verlo me da risa.*

*Al sub comandante Ivan, por que me hace sentir en Centroamerica.*

*Al Jefe por ser el Jefe.*

*Y a todos los que no me dejaban usar los juegos de la compu cuando necesitaba un relax. Laura, Paco, Dolores, Nancy.*

*A los camaradas del instituo y sus alrededores, por ser el condimento de mi vida. La pequeña Lulu, Paco, Paty, Ivan, Clorinda, Milagros, Bea, Victor, Cristopher, Emy.*

*Gracias a la Banda*

*Al Gabo, Colín, Pepe, Mily, Claudia, Hilda, la Gonzalez, Ademar, Nely, Memo, Rocio, Alfredo, Victor Sastré, Mimi y sus hermanas, Jorge, Jorge Hernandez. Si alguien se me olvido favor de poner su nombre en la linea.....*

*A la Familia*

*Gracias Abuela*

*Gracias Castillos*

*Gracias Galicias*

*A los Brothers*

*Al Cachorro, al Memo y al Moncho.*

*Especialmente para el Fabricio, la Rocio y el Huacho, por que sólo moriran cuando muera conmigo su recuerdo.*

*Dame, señor, agudeza para entender,  
capacidad para retener,  
método y facultad para aprender,  
sutileza para interpretar,  
gracia y abundancia para hablar.  
Dame acierto al empezar,  
dirección al progresar  
y perfección al acabar.*

*Santo Tomás de Aquino (haciendo su Tesis).*

## RESUMEN

El cuerpo estriado forma parte de varios sistemas relacionados con procesos motores y/o cognitivos. Uno de estos sistemas es el conocido como sistema prefrontal, el cual se encuentra constituido de la corteza prefrontal, el cuerpo estriado y los núcleos talámicos asociados. Lesiones realizadas en alguno de los componentes de este sistema han demostrado que su integridad anatómica es importante para la resolución de ciertas tareas de tipo cognitivo. Una de las tareas más sensibles a la lesión del sistema prefrontal es la tarea de alternancia espacial, la cual requiere la participación de diferentes habilidades cognitivas como son el aprendizaje de secuencias motoras, la memoria espacial y la atención selectiva.

La infusión crónica de GABA en el cuerpo estriado medial produce un deterioro en la ejecución de la tarea. La infusión no produce déficits motores mayores, sin embargo, en los dos primeros días de infusión se observa un incremento en el tiempo utilizado por el grupo GABA para salir de la caja de partida y para llegar a la caja meta.

Nuestros resultados nos llevan a concluir que la integridad funcional del cuerpo estriado es importante para la resolución de una tarea de alternancia espacial. Dicha estructura podría ser un componente importante del proceso de guía de respuestas.

## INDICE

|        |                                  |    |
|--------|----------------------------------|----|
| 1.     | INTRODUCCION                     | 1  |
| 2.     | LOS GANGLIOS BASALES             | 2  |
| 2.1.   | EL CUERPO ESTRIADO               | 6  |
| 2.1.1. | -Tipos celulares                 | 6  |
| 2.1.2. | -Comportamentalización estriatal | 7  |
| 2.1.3. | -Neurotransmisión                | 10 |
| 3.     | LA CORTEZA PREFRONTAL            | 13 |
| 3.1.   | -Citoarquitectura                | 13 |
| 3.2.   | -Conexiones tálamo corticales    | 13 |
| 3.3.   | -Conexiones subcorticales        | 13 |
| 3.4.   | -Conexiones cortico corticales   | 13 |
| 3.5.   | -Otras cortezas                  | 14 |
| 4.     | NUCLEOS MEDIALES TALAMICOS       | 15 |
| 5.     | EL SISTEMA GABAERGICO            | 16 |
| 5.1.   | -Síntesis y degradación          | 16 |
| 5.2.   | -Receptores                      | 18 |
| 6.     | ANTECEDENTES                     | 21 |
| 7.     | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA       | 26 |
| 8.     | OBJETIVOS                        | 27 |
| 9.     | HIPOTESIS                        | 27 |
| 10.    | METODO Y MATERIALES              | 28 |



|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>11.</b>   | <b>RESULTADOS</b>                         | <b>32</b> |
| <b>11.1.</b> | <b>-Resultados de la adquisición</b>      | <b>32</b> |
| <b>11.2.</b> | <b>-Resultados de la infusión</b>         | <b>35</b> |
| <b>11.3.</b> | <b>-Resultados de la desconexión</b>      | <b>38</b> |
| <b>11.4.</b> | <b>COMPARACION INTERPERIODOS</b>          | <b>41</b> |
| <b>11.5.</b> | <b>-Latencia de salida</b>                | <b>41</b> |
| <b>11.6.</b> | <b>-Latencia corregida</b>                | <b>42</b> |
| <b>11.7.</b> | <b>-Errores</b>                           | <b>42</b> |
| <b>11.8.</b> | <b>RESULTADOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS</b> | <b>43</b> |
| <b>11.9.</b> | <b>RESULTADOS HISTOLOGICOS</b>            | <b>46</b> |
| <b>12.</b>   | <b>DISCUSION</b>                          | <b>49</b> |
| <b>13.</b>   | <b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>        | <b>56</b> |
| <b>14.</b>   | <b>REFERENCIAS</b>                        | <b>57</b> |

***Trabajo pesado es, por lo general,  
la acumulación de tareas livianas  
que no se hicieron a tiempo.***

***Rudyard Kipling.***

## 1. INTRODUCCION

El cuerpo estriado forma parte de varios sistemas implicados en diferentes procesos. A partir de 1970 el estriado ha revelado tener no solo relación en actividades de tipo motor sino que ha probado su participación en tareas de tipo cognitivo.

Uno de estos sistemas es conocido como sistema prefrontal, constituido por la corteza prefrontal, el cuerpo estriado y los núcleos talámicos mediales, cuyas relaciones anatómicas son conocidas desde hace años. Sin embargo, sus relaciones funcionales aún no han sido esclarecidas.

Los estudios realizados sobre este sistema han revelado la existencia de similitudes conductuales después de la lesión de alguno de sus componentes, observadas en tareas conductuales especialmente diseñadas; sin embargo, lesiones de tipo electrolítico, de ablación o con fármacos que producen muerte celular, no permiten observar la recuperación de la función a través de la misma estructura que la generó, por lo que la recuperación observada puede deberse a la participación de otras estructuras.

En estudios previos realizados en nuestro laboratorio, se probó el efecto de la infusión crónica de un neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma amino butírico (GABA) en la corteza prefrontal de ratas jóvenes (Di Scala et al., 1990) y, en la misma estructura, en ratas viejas (Meneses et al., 1993); en ambos casos se observó un déficit en la ejecución de una tarea instrumental previamente aprendida; una vez suspendida la infusión, las ratas recuperaban su nivel de respuestas correctas. Dichos resultados apoyan las observaciones realizadas previamente sobre el efecto de la lesión estructural de la corteza prefrontal.

Si bien es cierto que la infusión de GABA sobre la corteza prefrontal produce déficits de tipo cognitivo, no hay que olvidar que dicha corteza forma parte de un sistema, por lo que no debe excluirse la participación de los demás componentes de éste en los déficits y en la recuperación post-infusión. Por esto se hacía necesario evaluar la participación del cuerpo estriado, estructura íntimamente relacionada con la corteza prefrontal, en los déficits observados, así como en la recuperación funcional post-inactivación.

Los resultados de éste trabajo muestran que la inactivación del cuerpo estriado produce un déficit en la resolución de una tarea de alternancia espacial, el cual fue más marcado que el observado previamente con la infusión en la corteza prefrontal. Nuestros resultados apoyan la concepción del estriado como una estructura relacionada no sólo con el control motor, sino también con procesos de tipo cognitivo como la atención selectiva y la memoria espacial.

## 2. LOS GANGLIOS BASALES

El cuerpo estriado forma parte de lo que se conoce como sistema de los ganglios basales. Este sistema consiste de cinco núcleos subcorticales interconectados: el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico, y la sustancia nigra. El núcleo caudado y el putamen se desarrollan de la misma estructura telencefálica por lo que están compuestos de tipos idénticos de células. En cerebros humanos y en cerebros de monos el núcleo caudado y el putamen se encuentran divididos por las fibras de la cápsula interna; sin embargo, en la rata forman una sola estructura conocida como núcleo caudo-putamen, cuerpo estriado o neostriado (Côté & Crutcher, 1991).

Casi todas las conexiones aferentes a los ganglios basales terminan en el neostriado. El neostriado recibe aferencias de tres grandes fuentes: la corteza cerebral, los núcleos intralaminares del tálamo y la sustancia nigra. La más numerosa de éstas es la proyección cortico-estriada (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Côté & Crutcher, 1991).

El estriado recibe aferencias dopaminérgicas desde el área A9 y A10 de la sustancia nigra y aferencias serotoninérgicas desde el complejo nuclear del Rafé (Vertes, 1991). El núcleo caudado también recibe fibras glutamatérgicas provenientes de la corteza prefrontal (Goldman & Nauta, 1977; Rosenkilde, 1983).

Las mayores vías eferentes del estriado son hacia la pars reticulata de la sustancia nigra y hacia el segmento interno del globo pálido; de este último surgen proyecciones a tres núcleos del tálamo: el ventral-lateral, el ventral-anterior y el núcleo dorsomedial. Las porciones del tálamo que reciben aferencias de los ganglios basales proyectan a la corteza prefrontal, a la corteza premotora, al área motora suplementaria y a la corteza motora. A través de estas conexiones los ganglios basales forman circuitos que participan en distintas funciones motoras y/o cognitivas (Albin et al., 1989; Côté & Crutcher, 1991).

Las aferencias de los núcleos de los ganglios basales ejercen un efecto tónico inhibitorio sobre el tálamo, el cual se encuentra mediado por el GABA. Este flujo inhibitorio parece estar diferencialmente modulado por dos vías. Una vía directa al globo pálido interno (GPI), y una vía indirecta al mismo núcleo la cual hace primero relevo en el núcleo subtalámico. Ambas vías utilizan al GABA como neurotransmisor; sin embargo, la vía directa utiliza el péptido sustancia P mientras que la vía indirecta utiliza otros péptidos como las encefalinas. La actividad de la vía directa produce una desinhibición de los núcleos talámicos, mientras que la actividad de la vía indirecta posee un efecto inhibitorio sobre el tálamo (véase figura 1).

## 2. LOS GANGLIOS BASALES

El cuerpo estriado forma parte de lo que se conoce como sistema de los ganglios basales. Este sistema consiste de cinco núcleos subcorticales interconectados: el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico, y la substancia nigra. El núcleo caudado y el putamen se desarrollan de la misma estructura telencefálica por lo que están compuestos de tipos idénticos de células. En cerebros humanos y en cerebros de monos el núcleo caudado y el putamen se encuentran divididos por las fibras de la cápsula interna; sin embargo, en la rata forman una sola estructura conocida como núcleo caudo-putamen, cuerpo estriado o neostriado (Côté & Crutcher, 1991).

Casi todas las conexiones aferentes a los ganglios basales terminan en el neostriado. El neostriado recibe aferencias de tres grandes fuentes: la corteza cerebral, los núcleos intralaminares del tálamo y la substancia nigra. La más numerosa de éstas es la proyección cortico-estriada (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Côté & Crutcher, 1991).

El estriado recibe aferencias dopaminérgicas desde el área A9 y A10 de la sustancia nigra y aferencias serotoninérgicas desde el complejo nuclear del Rafé (Vertes, 1991). El núcleo caudado también recibe fibras glutamatérgicas provenientes de la corteza prefrontal (Goldman & Nauta, 1977; Rosenkilde, 1983).

Las mayores vías eferentes del estriado son hacia la pars reticulata de la sustancia nigra y hacia el segmento interno del globo pálido; de este último surgen proyecciones a tres núcleos del tálamo: el ventral-lateral, el ventral-anterior y el núcleo dorsomedial. Las porciones del tálamo que reciben aferencias de los ganglios basales proyectan a la corteza prefrontal, a la corteza premotora, al área motora suplementaria y a la corteza motora. A través de estas conexiones los ganglios basales forman circuitos que participan en distintas funciones motoras y/o cognitivas (Albin et al., 1989; Côté & Crutcher, 1991).

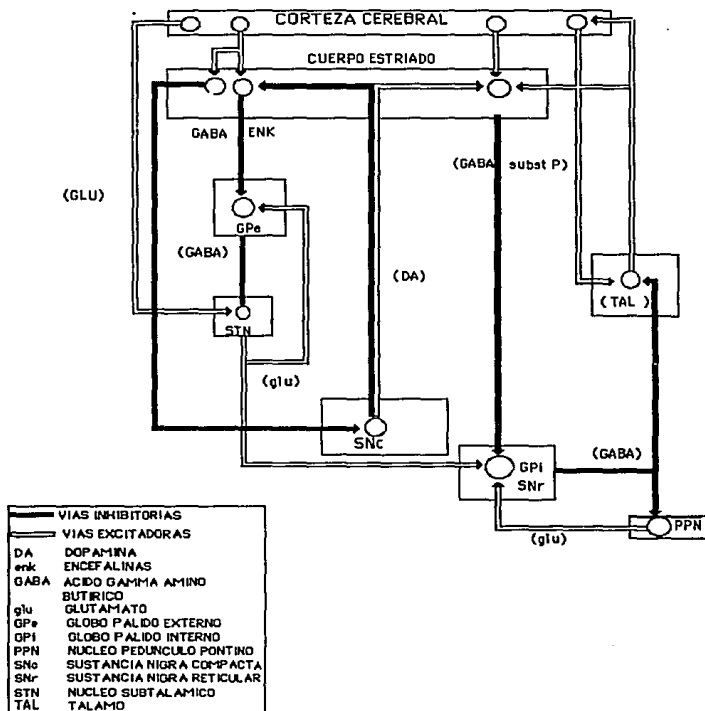
Las aferencias de los núcleos de los ganglios basales ejercen un efecto tónico inhibitorio sobre el tálamo, el cual se encuentra mediado por el GABA. Este flujo inhibitorio parece estar diferencialmente modulado por dos vías. Una vía directa al globo pálido interno (GPi), y una vía indirecta al mismo núcleo la cual hace primero relevo en el núcleo subtalámico. Ambas vías utilizan al GABA como neurotransmisor; sin embargo, la vía directa utiliza el péptido sustancia P mientras que la vía indirecta utiliza otros péptidos como las encefalinas. La actividad de la vía directa produce una desinhibición de los núcleos talámicos, mientras que la actividad de la vía indirecta posee un efecto inhibitorio sobre el tálamo (véase figura 1).

Las proyecciones de la vía directa inhiben al núcleo entopeduncular (Globo Pálido interno en los primates) y a la sustancia nigra pars reticulata (SNr), los cuales se encuentran inhibiendo tónicamente, a través de neuronas GABAérgicas, a los núcleos talámicos.

Así, la activación de la vía directa tiene un efecto de desinhibición en el tálamo. Las proyecciones GABAérgicas de la vía indirecta inhiben al globo pálido externo (GPe) y este a su vez se encuentra inhibiendo tónicamente al núcleo subtalámico.

Al activarse la vía indirecta la inhibición sobre el núcleo subtalámico desaparece permitiendo que las proyecciones glutamatérgicas de éste alcancen al núcleo entopeduncular y a la SNr, que al activarse inhiben al tálamo a través de proyecciones GABAérgicas (Alexander & Crutcher, 1990; Gerfen, 1994; véase figura 1).

## SISTEMA DE LOS GANGLIOS BASALES



Modificada de Alexander (1990).

**FIGURA 1.** En la figura se muestran las principales conexiones de los ganglios basales, así como los diferentes neurotransmisores que utiliza el sistema.

El papel de la dopamina en este circuito es complejo. El efecto general de la dopamina sobre las neuronas estriatonigrales no puede ser visto como una inhibición o una excitación, sino más bien como un control selectivo del patrón de disparo (Freund et al., 1984); se ha observado que la actividad de la vía estriato nigral posee un efecto excitatorio en las neuronas estriatales de la vía directa que contienen GABA y sustancia P. Existen evidencias de que este efecto es mediado por receptores del tipo D1; de igual forma se observa un efecto inhibitorio neto en aquellas que proyectan GABA y encefalinas al globo pálido externo a través de la vía indirecta y dicho efecto podría estar mediado por receptores de tipo D2 (Alexander & Crutcher, 1990; Gerfen, 1994; Greenamyre, 1993; véase figura 1). Los avances recientes en biología molecular han permitido clonar al menos 5 tipos de receptores dopaminérgicos, los cuales presentan características farmacológicas propias, así como una distribución particular (véase figura 2, Para una revisión más amplia véase Brailowsky & García Muñoz 1993).

| RECEPTOR                        | D1                                      | D2                | D3                                     | D4                                     | D5                    |
|---------------------------------|---|-------------------|--|--|-----------------------|
| Acoplamiento con proteína G     | Si                                      | Si                | ?                                      | Si                                     | —                     |
| Activación de adenilato ciclasa | Aumenta                                 | Disminuye         | ?                                      | ?                                      | Aumenta               |
| Distribución del RNAm           | Caudo- Putamen, Accumbens, b. olfatorio | Como el D1        | Hipotálamo, accumbens, bulbo olfatorio | Corteza frontal, mesencéfalo, amígdala | hipocampo, hipotálamo |
| Farmacología (Kd en nM)         | D1A= 2300-12000                         | Alta= 2.8-474     |  |  |                       |
| Afinidad por Dopamina           | D1B= 3900                               | Baja= 1 705-2 490 | 25-27                                  | 28-450                                 | 228-235               |
| Haloperidol                     | 27-203                                  | 0.45-1.0          | 9.8                                    | 5.1                                    | 48-151                |
| Clozapina                       | 141-343                                 | 56-138            | 180                                    | 9                                      | 250-336               |
| Espiperona                      | 220-2 600                               | 0.03-0.07         | 0.6                                    | 0.08                                   | 4 500                 |
| Sulpiride                       | 20 400-21 210                           | 4.8-46            | 25                                     | 52                                     | 11 000-29 000         |
| Apomorfin                       | 210-680                                 | 24                | 20                                     | 4.1                                    | 152-363               |

Modificada de Brailowsky & García-Muñoz (1993)

**FIGURA 2.** Características principales de los receptores dopaminérgicos clonados (véase Brailowsky & García-Muñoz (1993).



## 2.1. EL CUERPO ESTRIADO

### 2.1.1. Tipos celulares

Cuando las técnicas neuroanatómicas clásicas fueron aplicadas al estriado éstas revelaron que se encontraba constituido por una estructura citoarquitectónicamente homogénea, la cual estaba compuesta principalmente por un tipo neuronal: la neurona espinosa mediana (Gerfen, 1987; Smith & Bolam, 1990).

Estas neuronas reciben su nombre debido a que sus dendritas se encuentran densamente pobladas de espinas; este tipo de célula constituye el 96% de todas las neuronas impregnadas con Golgi en el núcleo caudado de gato. Dichas neuronas, bajo condiciones de reposo, se encuentran eléctricamente silentes y son el blanco principal de las aferencias excitatorias corticales y talámicas (Gerfen, 1987; Smith & Bolam, 1990).

Los transmisores que han sido adscritos a las células espinosas medianas incluyen al GABA, la sustancia P y las encefalinas (Bolam & Izzo, 1987); dichas neuronas forman dos poblaciones de células las cuales proyectan GABA y sustancia P a la sustancia nigra y GABA y encefalinas al globo pálido (Gerfen, 1987).

El estriado contiene otro tipo de neuronas menos abundantes; son neuronas colinérgicas las cuales constituyen el 1 o 2 % de la población total de neuronas estriatales. Las interneuronas colinérgicas del estriado son relativamente más grandes y no poseen espinas dendríticas por lo que se les conoce como neuronas no espinosas. Estas interneuronas colinérgicas poseen extensos campos axonales y dendríticos por lo que podrían tener algún papel en la transmisión de la información entre áreas relativamente distantes del estriado (Chesselet & Robbins, 1989a). Dichas neuronas son controladas por las aferentes dopaminérgicas nigroestriatales y por las vías serotoninérgicas del ráfé. Las vías glutamatérgicas corticoestriatales son capaces de regular la actividad colinérgica estriatal; neuronas GABAérgicas intraestriatales también regulan su actividad (Scatton, 1987; Bolam et al., 1984; Levey et al., 1983).

Mediante técnicas de autoradiografía se identificaron células en el estriado que se marcaban después de inyecciones locales de (<sup>3</sup>H) GABA. Dichas células, examinadas mediante microscopía electrónica, mostraban características citológicas semejantes; a algunas de estas neuronas se les aplicó la técnica de tinción de Golgi y se observó que tenían un tamaño mediano y que todas las dendritas eran del tipo no espinoso (Bolam et al., 1983).

Dichas células se han identificado como interneuronas GABAérgicas y probablemente reciban información tanto de neuronas dentro del estriado como de neuronas de sitios lejanos del cerebro (Bolam et al., 1983; Chesselet & Robbins, 1989a).

### 2.1.2. Comportamentalización estriatal

Se ha observado que los receptores para diferentes neurotransmisores se hallan agrupados en complejas compartimentalizaciones, cuya organización varía en función de las aferencias que reciben, de sus eferencias, así como de su localización.

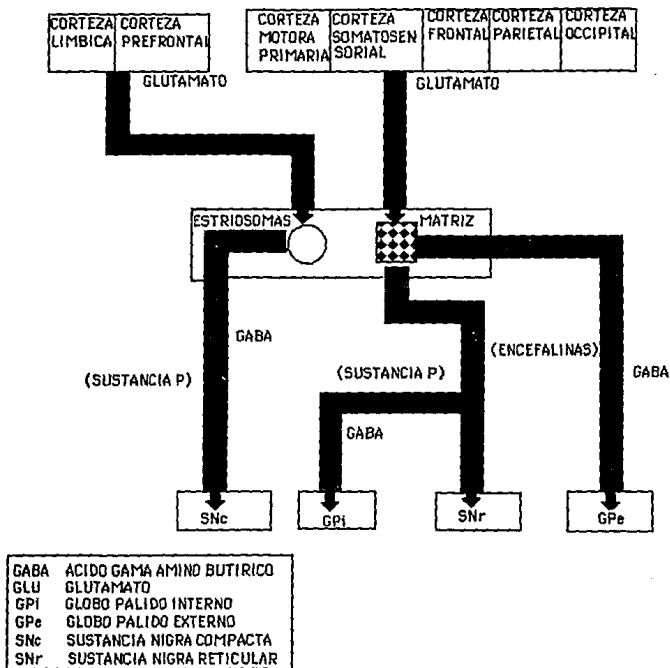
En el estriado adulto la primera indicación que sugería una organización particular fue el reporte de la existencia de una distribución de receptores m-opioides los cuales se organizaban en forma de parches (Pert et al., 1976 en Gerfen, 1994).

Graybiel y colaboradores, en 1978 (véase Albin et al., 1989) demostraron, a partir de estudios histoquímicos con acetilcolinesterasa, en gatos y primates, que el estriado podía dividirse en dos grandes componentes: la matriz (zonas pobres en acetilcolina) y los estriosomas (zonas ricas en acetilcolina); estos últimos coincidían exactamente con la distribución en forma de parche de los receptores m-opioides (Gerfen, 1994).

Se ha observado también que estos compartimientos reciben proyecciones de diferentes áreas de la corteza; por ejemplo, los estriosomas reciben proyecciones de la corteza límbica y de la corteza prefrontal, mientras que la matriz recibe proyecciones de la corteza motora primaria, de la corteza somatosensorial, la corteza frontal, la parietal, y la occipital.

Asimismo existe un patrón diferencial de proyección de estos compartimientos. Las neuronas de la matriz poseen como neurotransmisor al GABA y contienen tanto sustancia P como encefalinas. Las neuronas de la matriz que utilizan sustancia P proyectan sobre el globo pálido medial y la sustancia nigra pars reticulata, y aquellas que contienen encefalinas proyectan principalmente sobre el globo pálido lateral. Los estriosomas proyectan a la sustancia nigra pars compacta y contienen principalmente sustancia P (Chesselet & Robbins, 1989b). Un alto porcentaje de estas neuronas peptidérgicas también contienen GABA (Penny et al 1986; véase figura 3).

### AFERENCIAS Y EFERENCIAS DE LOS ESTRIOSOMAS Y LA MATRIZ ESTRIATAL



**FIGURA 3.** Proyecciones corticales a los compartimientos estriatales. Tanto la matriz como los estriosomas utilizan al GABA como neurotransmisor; dichos compartimientos proyectan diferencialmente al globo pálido y a la sustancia nigra a través de diferentes péptidos.

Gerfen (1994) sugiere que la organización del estriado puede ser definida en base a una jerarquía de compartimientos funcionales. El primer nivel de esta jerarquía segrega a las neuronas espinosas medianas con base en sus proyecciones al globo pálido (sistema estriado palidal) y a la sustancia nigra (sistema estriado nigral), la modulación de este nivel es provista por el sistema dopaminérgico nigro-estriatal y por la compleja organización de la circuitería intraestriatal intrínseca. Un segundo nivel de compartimientos funcionales es generado por la organización parche-matriz, la cual provee vías paralelas a través del estriado para las salidas de las capas corticales.

El tercer nivel de compartimentalización funcional se encuentra relacionado con la organización topográfica de las entradas corticales. Esta organización topográfica impone diferencias regionales a la función del estriado, lo cual refleja diferencias en los mecanismos que modulan las vías estriado nigrales y estriado palidales.

Las proyecciones de la corteza que se dirigen a los parches se originan de la parte profunda de la capa 5 y la capa 6, mientras que aquellas que llegan a la matriz se originan de las capas supragranulares y de la superficie de la capa 5, por lo que se ha pensado que los compartimientos estriatales de parche-matriz están relacionados con la organización laminar de la corteza.

Este patrón de proyección podría tener implicaciones funcionales ya que las neuronas corticales profundas que se dirigen a los parches podrían estar relacionadas dentro de la corteza en la coordinación de actividades fisiológicas sobre grandes áreas corticales. Las neuronas corticales superficiales que se dirigen a la matriz podrían estar relacionadas con la regulación de dominios corticales más restringidos como las columnas y las hipercolumnas (Gerfen, 1994).

La contribución relativa de las proyecciones de la corteza a los parches y a la matriz varía en función de las áreas corticales; de esta forma las áreas allocorticales proveen un gran número de aferencias a los parches más que a la matriz, mientras que las áreas neocorticales proyectan preferentemente a la matriz (Desban et al., 1989; Gerfen, 1989; 1992).

Las proyecciones del área ventral tegmental (A10) son principalmente dopaminérgicas y se dirigen a la matriz del estriado ventro-medial. El área retrobulbar (A8) también provee fibras dopaminérgicas a la matriz estriatal, pero éstas son distribuidas dorsalmente. El componente dorsal de la sustancia nigra pars compacta (A9) proyecta sus fibras a la matriz estriatal, y la parte ventral de la pars compacta proyecta a los parches estriatales (Gerfen et al., 1987).

### 2.1.3. Neurotransmisión

El cuerpo estriado posee una rica diversidad de neurotransmisores y neuromoduladores que han sido detectados tanto dentro de las neuronas estriatales como en sus aferencias. Existe evidencia que demuestra que algunas poblaciones de neuronas estriatales contienen ácido gamma aminobutírico (GABA), acetilcolina, sustancia P, somatostatina, encefalinas, receptores a opiáceos, etc. Asimismo se ha observado que las sustancias que afectan al estriado incluyen al glutamato (aferencias corticales), a la dopamina (de la sustancia nigra), y a la serotonina (del *rafé*) (Albin et al., 1989; 1992; Chesselet & Robbins, 1989b; Côté & Crutcher, 1991; Divac, 1984; Faull & Villiger, 1988; Goldman & Selemon, 1990; Graybiel, 1990; Kiss & Patel, 1992; Martin et al., 1993; Parent, 1990; Penny et al., 1986; Selemon, 1990; Tallaksen-Greene et al., 1992).

Sin embargo, los diferentes tipos de receptores para cada neurotransmisor presentan una distribución particular a través del estriado. Algunas de las distribuciones mejor estudiadas en el estriado corresponden a los receptores al GABA, al glutamato, y a la dopamina

Generalmente se ha dividido a los receptores glutamatérgicos en N-metil-D-Aspartato (NMDA) y no-NMDA; dentro de estos últimos se encuentran los receptores sensibles al kainato, al quisqualato, al ácido alfa-amino-3-hidroxy-5-metilizoxalo-4-propionico (AMPA), y recientemente se ha descrito un receptor sensible al quisqualato pero insensible al AMPA, el cual se encuentra acoplado al metabolismo del fosfatidil inositol y que ha sido denominado como receptor metabotrópico.

Albin et al. (1992), describieron un receptor sensible al glutamato pero insensible al NMDA, al kainato y al quisqualato, por lo que le han denominado NKKQ (no-NMDA, Kainato, Quisqualato).

Las distintas áreas estriatales han demostrado tener una alta densidad de todos los receptores glutamatérgicos; sin embargo, la distribución de estos receptores es por demás heterogénea. Por ejemplo, se ha descrito que los sitios de unión al kainato son ligeramente más densos en el estriado lateral, mientras que las uniones al receptor NMDA y al AMPA presentan una alta densidad en el estriado ventral y una baja densidad en el estriado dorsal (Albin et al., 1992; Tallaksen-Greene et al., 1992).

Penny et al., (1986), con estudios de inmunoreactividad para la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en cerebros de rata, observaron pequeñas variaciones regionales en las neuronas inmunoreactivas a la enzima de síntesis del GABA; asimismo identificaron dos tipos de células que presentaban inmunoreactividad para la GAD en términos de la intensidad del marcado: células intensamente teñidas con un citoplasma abundante y neuronas con un pequeño anillo de citoplasma rodeando a un gran núcleo.

Por su parte Faull & Villiger (1988) demostraron mediante estudios con autoradiografía que los receptores para benzodiazepinas se encuentran distribuidos a través de todas las subdivisiones del estriado. Estos receptores se mostraban a manera de un complejo mosaico, donde se podían observar parches de forma irregular con altas densidades de receptores en contra de una matriz con bajas densidades de receptores. También observaron una correspondencia en el núcleo caudado entre los parches de receptores a benzodiazepinas y los estriosomas pobres en acetilcolinesterasa.

Esta distribución no se mantiene en todos los niveles del estriado ya que en la parte ventral del mismo estos parches de receptores a benzodiazepinas se alinean tanto en las zonas ricas como pobres en acetilcolinesterasa; asimismo, describieron que las más altas densidades de estos receptores a benzodiazepinas eran vistas en los parches del estriado ventral y que esta densidad es 56% más grande que la de los parches del estriado dorsal. A partir de estos datos y dada la asociación de los receptores a benzodiazepinas con el receptor al GABA, Faull y Villiger sugieren que los receptores al GABA pueden estar distribuidos de manera semejante.

Chesselet & Robbins (1989b) observaron mediante hibridación *in situ*, la existencia de células que expresaban altos niveles de mRNA para la GAD tanto en los estriosomas como en la matriz estriatal, en contraste a las neuronas colinérgicas y somatostatínérgicas, que se encuentran casi exclusivamente confinadas a la matriz estriatal.

Estos autores no descartan la posibilidad de que existan diferencias bioquímicas o morfológicas entre las interneuronas de los estriosomas y la matriz y que éstas se encuentren relacionadas con diferentes aspectos del control motor.

La heterogeneidad en la distribución de los receptores estriatales ha sido demostrada tanto en animales adultos como en animales en desarrollo; esta característica también se aplica a los receptores dopaminérgicos en el estriado (Fukui et al., 1986).

Se ha observado a través de la captura de dopamina marcada radioactiva que los efectos de la dopamina se encuentran mediados por dos tipos de receptores, los cuales han sido denominados D1 y D2. Estos receptores poseen diferentes características farmacológicas: los receptores D1 se encuentran ligados a una adenilciclasa sensible a dopamina, mientras que la actividad de los receptores D2 es independiente la enzima (Cortés et al., 1989, véase Seeman & Grigoriadis, 1987 para una revisión de las características farmacológicas).

En cerebros de gatos, monos y humanos el receptor D1 se encuentra presente en altas densidades en el compartimiento estrioso del núcleo caudado, mientras que la densidad de los receptores D2 es más alta en el compartimiento extra estrioso (Marshall et al., 1990).

Recientemente se han clonado al menos 5 tipos diferentes de receptores dopaminérgicos con características farmacológicas particulares; sin embargo, su descripción está fuera del alcance del presente trabajo (véase fig. 2, y Brailowsky & García-Muñoz, 1993, para una revisión más completa).

### 3. LA CORTEZA PREFRONTAL

El sistema prefrontal se encuentra constituido por la corteza prefrontal, el cuerpo estriado y los núcleos mediales talámicos; existe amplia evidencia que hace patente sus relaciones anatómicas (Fonnum et al., 1981; Goldman & Nauta, 1977; Kolb, 1984; 1990; Rosenkilde, 1983) y funcionales (Alexander et al., 1986; Divac et al., 1974; 1975; 1978; Kolb, 1990).

Revisamos arriba las características principales del componente estriatal. Veamos ahora a la corteza prefrontal.

A diferencia de las regiones temporales y posteriores de la neocorteza, la corteza del polo frontal de los mamíferos no es fácilmente definida por sus entradas sensoriales. Para definir las áreas prefrontales de la rata es necesario considerar la citoarquitectura, las proyecciones tálamo corticales, las proyecciones subcorticales, así como las proyecciones cortico corticales.

**3.1. Citoarquitectura.** Se ha identificado a la corteza prefrontal como aquella que recibe proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo. Se han identificado varias regiones corticales frontales en la rata: un área cingulada anterior, un área infra-límbica, una área orbital, un área agranular insular la cual se ha subdividido en un componente ventral y un componente dorsal, y finalmente en una pequeña lámina de la corteza precentral, la cual es probablemente el equivalente de los campos oculares frontales de los primates (Kolb, 1990).

**3.2. Conexiones tálamo-corticales.** La entrada del núcleo dorsomedial no es la única eferencia talámica a la corteza prefrontal de la rata, de hecho las proyecciones del dorsomedial a la corteza reciben solapamiento de otras proyecciones provenientes del núcleo medial anterior, del núcleo ventral, del núcleo paratenial, así como del núcleo postero-lateral (Kolb, 1990).

**3.3. Conexiones subcorticales.** Además de las conexiones tálamo-corticales, existe una gran cantidad de conexiones con otras áreas subcorticales, tales como la sustancia nigra, el tegmento ventral, la amígdala, el claustró, el hipotálamo lateral, y con el área CA1 del hipocampo (Kolb, 1984; 1990).

**3.4. Conexiones cortico-corticales.** La corteza prefrontal recibe aferencias provenientes de regiones sensoriales, entre las que se encuentran proyecciones de áreas visuales, somatosensoriales y auditivas; asimismo, recibe aferencias del área parietal posterior.



El esquema anatómico de la corteza prefrontal se encuentra dividido en varias subregiones, las cuales pueden ser funcionalmente distintas. Por ejemplo, ratas con lesiones fronto-mediales más no orbito-frontales se encuentran limitadas en una variedad de pruebas que implican una respuesta retardada a un estímulo, como las de respuesta diferida, alternancia diferida, etc; estos déficits han sido observados en animales que después de la lesión no pueden adquirir o retener la habilidad para ejecutar este tipo de tareas.

La lesión fronto-medial, al parecer, interfiere con algunos procesos de memoria cuya función normal sería retener por un intervalo corto de tiempo la información sensorial hasta que una respuesta sea emitida o una decisión fuera tomada (Kolb, 1984; 1990)

También se ha observado que animales con lesiones fronto-mediales presentan déficits en la adquisición de tareas de ejecución espacial evaluadas en laberintos de varios tipos. Sin embargo, aunque las lesiones fronto-mediales impiden la adquisición de estas tareas, los animales eventualmente llegan a aprenderlas, lo cual sugiere que se ha preservado la capacidad de usar información espacial para guiar la conducta. De igual forma, los animales con lesiones fronto-mediales no presentan déficits en la retención de tareas espaciales (Hauber & Schmidt, 1989; Kolb, 1984; 1990).

**3.5. Otras cortezas.** A través de estudios de marcaje retrógrado, mediante inyecciones de peroxidasa de raíz fuerte en el estriado dorsomedial, se ha determinado que existen células de la corteza visual, cingulada, auditiva, así como del área medial agranular, que proyectan sobre esta área; también se ha observado un marcaje moderado de células en las partes más caudales de las áreas motoras y sensoriales primarias (McGeorge & Faull, 1989).

#### 4. NUCLEOS MEDIALES TALAMICOS .

Se trata del tercer macro-elemento del sistema prefrontal. Como ya es conocido, el tálamo recibe información de diferentes estructuras cerebrales relacionadas con la percepción, el movimiento o con funciones asociativas, por lo que se ha dividido a los núcleos talámicos en cuatro grupos funcionales (Zimmermann, 1993):

- Núcleos de relevo y procesamiento de los órganos sensoriales.
- Núcleos con funciones predominantemente motoras.
- Núcleos inespecíficos, sin correlación cortical delimitada.
- Núcleos con funciones de asociación.

Uno de estos núcleos de asociación, el núcleo medial dorsal, recibe las aferencias estriatales a través del globo pálido interno y la sustancia nigra pars reticulata (Alexander et al., 1986; Côté & Crutcher 1991; Groenewegen & Berendse 1994).

En 1896 Kölliker describió tres formas de células talámicas impregnadas mediante la técnica de Golgi. Un tipo de célula identificada como interneurona, otro tipo de célula que bautizó como Strahlzellen y las Buschzellen, las cuales se han reconocido como las clásicas células de relevo en todos los mamíferos y se encuentran en todos los núcleos del tálamo dorsal, poseen un gran núcleo, con un gran número de radiaciones y no presentan axones colaterales (Steriade et al., 1990).

Este tipo de neurona proyecta sus axones a la corteza cerebral y aparentemente al estriado, aunque no se han sido exploradas en todos los núcleos del tálamo dorsal (Steriade et al., 1990).

Las relaciones de las células talámicas con el cuerpo estriado y la corteza prefrontal han sido descritas en una serie de trabajos (Alexander et al., 1986; Côté & Crutcher 1991; Groenewegen & Berendse 1994; Kelly 1991) y se han evidenciado al realizar ablaciones en la hemicorteza prefrontal cuantificando los niveles de recaptura de glutamato y aspartato en el cuerpo estriado y el tálamo, observándose un decremento selectivo en la recaptura de estos aminoácidos sólo en el estriado y el tálamo ipsilateral a la lesión (Fonnum et al., 1981).

Sin embargo, hasta el momento no se conoce la naturaleza química de las vías talamocorticales, desconociéndose el o los neurotransmisores que median estas proyecciones (Peinado et al., 1983).

## 5. EL SISTEMA GABAérgico

### 5.1. Síntesis y degradación

El ácido  $\gamma$ - Aminobutírico (GABA) es un pequeño ácido monocarboxílico (~100 daltons), descubierto en el sistema nervioso central hace 40 años. Las observaciones sobre este ácido demostraron que se encuentra presente en grandes cantidades en el cerebro (ver Krnjevic, 1991). Posteriormente, se comprobó que la acción del GABA y la de los potenciales post-sinápticos inhibitorios (IPSP) son prácticamente idénticos por lo que el GABA fue propuesto como el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro.

En el cerebro maduro el GABA es sintetizado principalmente por una sola enzima, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la cual remueve el grupo carboxilo del aminoácido glutamato resultando GABA y CO<sub>2</sub> (ver figura 4).

La GAD requiere al fosfato de piridoxal (piridoxal-P) como cofactor y la reacción parece ser virtualmente irreversible bajo condiciones fisiológicas.

Recientemente se ha descrito que el cerebro contiene al menos dos formas de la GAD, la GAD 67 que contiene alrededor de 593 aminoácidos y tiene un peso molecular de 66,600, y la GAD 65 la cual contiene alrededor de 585 aminoácidos y posee un peso molecular de 65,400.

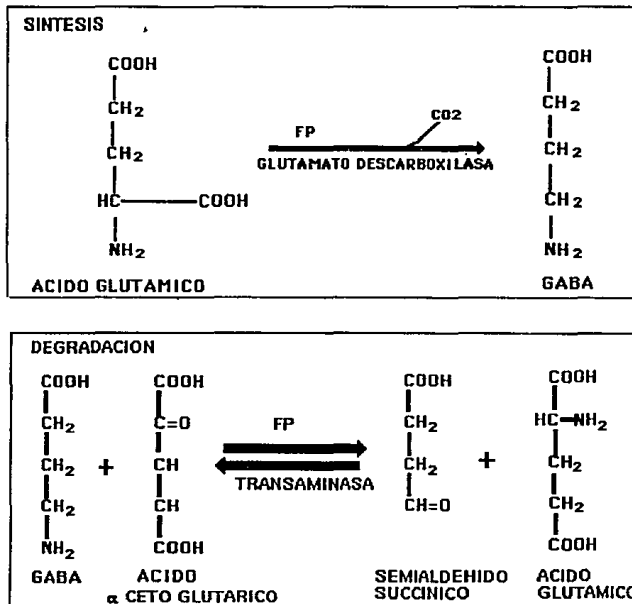
Estas formas de la enzima son codificadas por genes diferentes y se encuentran presentes en forma de apoenzima (GAD 65) y holoenzima (GAD 67), por lo que se ha supuesto que la GAD 67 estaría participando activamente en la síntesis del GABA, mientras que la GAD 65 serviría como reserva enzimática para incrementar la síntesis de GABA cuando esta fuera necesaria.

El GABA también puede ser sintetizado por otras vías (por ornitina y putresina por ejemplo), y aunque estas pueden ser importantes en el cerebro inmaduro o en células no neurales, estas no parecen contribuir significativamente a la síntesis del transmisor en los adultos (Martin & Rinvall, 1993).

El GABA se metaboliza por la acción de un transaminasa que utiliza al  $\alpha$ -ceto glutarato como sustrato, originando como productos el ácido glutámico y el semialdehído succínico. La transaminasa del GABA también utiliza al fosfato de piridoxal como su cofactor, pero a diferencia de la descarboxilasa, la apoenzima se encuentra saturada por el cofactor (ver figura 4).

La enzima tiene un peso molecular de 109 000 daltones y contiene dos subunidades idénticas. La transaminasa del GABA se localiza preferentemente en las mitocondrias (Pasantes et al.,1991).

### SINTESIS Y DEGRADACION DEL GABA



Tomadas de Pasantes et al., (1991).

FIGURA 4. En la parte superior de la figura se muestra la reacción de descarboxilación del ácido glutámico que da origen al ácido gamma-amino-buátrico. En la parte inferior se muestra la reacción de degradación del GABA. FP=Fosfato de piridoxal.

## 5.2. Receptores

El receptor del GABA se encuentra formado por una proteína transmembranal constituida por un poro embebido en la membrana celular y un sitio de unión para el transmisor en la parte externa de la membrana. Los receptores al GABA han sido divididos en receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>. El receptor GABA<sub>A</sub> es un receptor ionotrópico constituido por un canal de cloro activado por GABA al cual se le han adjudicado dos regiones funcionales que pueden regular su actividad.

Dichas regiones son conocidas por su selectividad a barbitúricos y benzodiazepinas (Kandel & Schwartz, 1991; Macdonald & Olsen 1994); a través de estas regiones dichas sustancias incrementan la conductancia al cloro, provocando una hiperpolarización. Dichos compuestos son utilizados en la clínica por su reconocido efecto hipnótico y ansiolítico.

Hasta hace algunos años se creía que dichos fármacos eran los únicos que podían regular la actividad del receptor al GABA, sin embargo, recientemente se ha descrito que algunos esteroides pregnanos son capaces de activar el canal de cloro (Hill-Venning et al., 1992). De igual forma, la presencia de cualquiera de los cuatro ligandos: GABA, benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides, influyen en la unión de los demás (Hill-Venning et al., 1992; Kandel & Schwartz, 1991).

El análisis de la estructura primaria del receptor GABA<sub>A</sub> indica que el receptor esta compuesto por al menos tres subunidades  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  también se ha descrito la existencia de otras dos subunidades denominadas  $\delta$  y  $\rho$ . Las diferentes asociaciones entre estas cuatro o cinco subunidades dan como resultado una gran heterogeneidad entre las moléculas receptoras GABA<sub>A</sub> (Kuriyama et al., 1993).

La aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio del receptor GABA<sub>A</sub> han permitido deducir la secuencia de aminoácidos de seis tipos de subunidad alfa, cuatro de la subunidad beta, tres de la subunidad gamma, una de la delta, así como dos  $\rho$ , estas últimas localizadas exclusivamente en la retina (Barnard et al., 1992; Macdonald & Olsen 1994).

La combinación de diferentes subunidades lleva a la expresión de diferentes tipos de receptores GABA<sub>A</sub> los cuales pueden ser afectados diferencialmente por los fármacos; su activación lleva en general a un efecto hiperpolarizante de la membrana neuronal (ver García-Ugalde & Bralowsky, 1993).

El GABA se une a todas las subunidades, aunque se liga con mayor afinidad a la subunidad alfa; la subunidad beta y la subunidad alfa podrían mediar la unión a los barbitúricos, la subunidad alfa también está relacionada con la unión a las benzodiazepinas, mientras que la subunidad gamma podría modular alostéricamente al receptor (García-Ugalde & Brailowsky, 1993; Macdonald & Olsen 1994).

Se ha observado que los esteroides potencian el efecto del GABA y que dicha potenciación se relaciona con la subunidad gamma, la cual puede funcionar como un sitio modulador; asimismo, se ha sugerido que la subunidad que media la unión de los esteroides con el receptor es la subunidad alfa (Deutsch et al., 1992; Hill-Venning et al., 1992; Paul & Purdy, 1992; Puia et al., 1992).

Estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos para el receptor GABA<sub>A</sub> demostraron que este se encuentra distribuido en varias regiones del sistema nervioso, como es el núcleo ventromedial del hipotálamo, el núcleo rojo, el globo pálido, la zona compacta y la zona reticulata de la sustancia nigra, el cuerpo estriado, las capas de las células granulares y de Purkinje en el cerebelo, las capas III y V de la corteza cerebral y el estrato radiado del hipocampo (Kuriyama et al., 1993).

Se conoce poco acerca del receptor GABA<sub>B</sub>; sin embargo, es probable que se trate de una proteína de 80 kDa, cuya estructura primaria aún no ha sido determinada. A diferencia del receptor GABA<sub>A</sub>, la función de los sitios GABA<sub>B</sub> no parece estar modulada por benzodiazepinas y barbitúricos. Nucleótidos que contienen guanilato en su estructura reducen la afinidad de unión en los sitios GABA<sub>B</sub>, mientras que los sitios GABA<sub>A</sub> no se afectan (Bowery et al., 1990).

Por otra parte, los estudios electrofisiológicos han demostrado que la activación del receptor GABA<sub>B</sub> produce una modulación de canales iónicos. Los canales de calcio voltaje-dependientes se ven inhibidos por la acción del receptor GABA<sub>B</sub>. Además, la actividad de estos receptores induce un incremento en la conductancia a potasio, lo cual trae como resultado la aparición de un lento potencial postsináptico inhibitorio (Kuriyama et al., 1993).

De igual manera, la formación de fosfatidil inositol, el cual genera diacilglicerol e inositol trifosfato, también es inhibida por la actividad del receptor GABA<sub>B</sub>. En la figura 5 se muestra un resumen de las características de los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>.

**CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES  
GABA TIPO A Y TIPO B**

**LIGANDOS PARA LOS SITIOS DE RECONOCIMIENTO**

|             | TIPO A           | TIPO B         |
|-------------|------------------|----------------|
| MUSCIMOL    | AGONISTA POTENTE | AGONISTA DEBIL |
| ISOGUVACINA | AGONISTA         | INACTIVO       |
| BACLOFEN    | INACTIVO         | AGONISTA       |
| BICUCULINA  | ANTAGONISTA      | INACTIVO       |
| FACLOFEN    | INACTIVO         | ANTAGONISTA    |

**FACTORES QUE MODIFICAN LA UNION CON EL RECEPTOR**

|                                  |                  |                       |
|----------------------------------|------------------|-----------------------|
| CA <sup>+</sup> /Mg <sup>+</sup> | INDEPENDIENTE    | DEPENDIENTE           |
| GTP                              | SIN EFECTO       | DISMINUYE LA AFINIDAD |
| BENZODIAZEPINAS                  | AUMENTA LA UNION | SIN EFECTO            |
| BARBITURICOS                     | AUMENTA LA UNION | SIN EFECTO            |

**MECANISMOS SINAPTICOS**

|                    |                            |                                |
|--------------------|----------------------------|--------------------------------|
| CANALES DE CLORO   | AUMENTO EN LA CONDUCTANCIA | SIN RELACION                   |
| CANALES DE CALCIO  | SIN RELACION               | DISMINUCION EN LA CONDUCTANCIA |
| CANALES DE POTASIO | SIN RELACION               | AUMENTO EN LA CONDUCTANCIA     |

Tomada de García-Ugalde & Brailowsky (1993)

**FIGURA 5.** En la tabla se puede observar el efecto que tienen diferentes fármacos sobre los receptores al GABA, los factores que modifican la unión con el receptor y los mecanismos sinápticos que subyacen a la activación de estos receptores.

## 6. ANTECEDENTES

El neostriado recibe proyecciones de la mayoría de la corteza incluyendo áreas que se han implicado en procesos cognitivos como la percepción, la asociación o la memoria (Divac, 1977). La mayoría de las áreas corticales proyectan topográficamente al estriado. En monos, la corteza sensoriomotora proyecta principalmente al putamen; en contraste, las áreas asociativas de las cortezas temporal, parietal, cingulada y prefrontal proyectan principalmente al núcleo caudado. Igualmente, eferencias de áreas corticales límbicas y paralímbicas proyectan fuertemente tanto al putamen como al núcleo caudado ventral.

Con base en estas proyecciones, el estriado puede ser subdividido en territorios de proyección sensoriomotora, de asociación y límbica. Sin embargo, debido a que existe solapamiento entre diferentes proyecciones corticoestriales, estos tres territorios pueden ser vistos como un continuo (McGeorge & Faull, 1989; Parent, 1990).

Se ha propuesto que las funciones asociadas al estriado se encuentran distribuidas de acuerdo a la organización topográfica de las aferencias provenientes de la corteza. Se ha observado que las aferencias frontales de las áreas "asociativas" mediales inervan las regiones mediales del estriado, y que las regiones laterales "sensoriomotoras" de la corteza frontal proyectan a la parte lateral del estriado (Alexander & Crutcher, 1990; Donoghue & Herkenham, 1986; Iversen, 1984; Kolb, 1984; Pisa & Cyr, 1990).

Gerfen (1987) propone que las vías aferentes y eferentes del estriado se encuentran topográficamente ordenadas, lo que conlleva a un grado de especialización regional de las diferentes áreas estriales. Dicha compartimentalización refleja la existencia de unidades de procesamiento local distribuidas a través del estriado.

En base a este esquema de proyección, Divac (1984) propone que el neostriado regula diferentes conductas en virtud a un patrón de actividad neural; dichos patrones son específicos de una región y probablemente impuestos por las áreas corticales asociadas, por lo tanto, cualquier tratamiento confinado a una región neostriatal puede impedir conductas que están bajo el control del sistema prefrontal al que la región pertenece.



Divac ha observado que el efecto de pequeñas lesiones en el neocórtex replican el efecto de la ablación del área anatómica cortical asociada (Divac 1974; 1983; 1984; Divac et al., 1975; 1978; Mogensen et al., 1987). Esta observación ha sido confirmada mediante el bloqueo farmacológico del estriado medial el cual produce déficits en tareas de tipo cognitivo, mas no déficits de tipo motor como los que se han observado con intervenciones en el estriado lateral (Divac 1977; 1984; Hauber & Schmidt, 1989; Pisa & Cyr, 1990).

La modificación del equilibrio sináptico de los sistemas de neurotransmisión en el estriado ha mostrado que la integridad anatómica y funcional del núcleo caudado es esencial para la adquisición y ejecución de conductas instrumentales. Prado-Alcalá & Cobos-Zapiain (1977), observan el efecto de la infusión de un antagonista colinérgico, la atropina, inyectada en el núcleo caudado y en la amígdala. Dicha intervención produce una disminución en la conducta de presionar una palanca para obtener un reforzador cuando se aplica en el caudado más no en la amígdala; de igual forma, el antagonista pierde por completo su efecto cuando los animales son sobre-entrenados.

Posteriormente se comprobó que la actividad de los receptores colinérgicos era crítica en la resolución de ciertas tareas como la prevención pasiva, donde la aplicación de pequeñas dosis de colina (precursor de la acetilcolina) dentro del estriado producen un mejoramiento significativo en la ejecución de una prueba de prevención pasiva, mientras que la aplicación de escopolamina (antagonista colinérgico) sólo produce déficits en una tarea de prevención pasiva cuando es aplicada en el estriado postero-medial (Prado-Alcalá et al. 1984), por lo que las diferentes áreas estriatales podrían participar diferencialmente en distintos procesos.

La ausencia de déficits observados en animales sobre-entrenados después de las microinyecciones de atropina podrían resultar de que parte de las respuestas aprendidas sean mediadas por el caudado a través de mecanismos no colinérgicos. Prado-Alcalá & Cobos-Zapiain (1979), proponen que el mantenimiento de una tarea instrumental en gatos poco entrenados es dependiente de la actividad colinérgica del caudado mientras que en animales con más experiencia la actividad del caudado se encontraría menos relacionada con la ejecución de la tarea por lo que otro sistema neuroquímico podría mediar la función. Una explicación alternativa sobre la protección inducida por el entrenamiento sería que el código neural o el engrama haya sido transferido a otra estructura del sistema nervioso central (Prado-Alcalá & Cobos-Zapiain, 1979).

Así, se puede sugerir la participación de otras estructuras fuera del estriado, que darían cuenta de los procesos cognitivos relacionados con la resolución, evocación y aprendizaje de una tarea.

Una de las tareas más sensibles a la lesión del sistema prefrontal es la tarea de alternancia espacial, la cual ha sido utilizada en numerosos trabajos por su probada sensibilidad. La ejecución en una tarea de alternancia espacial diferida requiere la confluencia de diferentes habilidades cognitivas entre las que se encuentran: la percepción, la atención selectiva, la memoria de corto plazo, la programación de secuencias motoras, el uso de pistas espaciales, etc. (Fuster, 1989).

Las tareas de alternancia espacial pueden evaluarse empleando diferentes paradigmas, entre estos el laberinto en T. Animales que previamente han sido privados de agua son reforzados por cada respuesta correcta. La tarea comienza con un retardo de 15 segundos en el compartimiento de salida, al salir de éste el animal tiene que elegir entre uno de los dos brazos del laberinto. En el primer ensayo ambos brazos contienen el reforzador. A partir del segundo ensayo, el reforzador sólo podrá ser obtenido si el animal se dirige al brazo contrario al que eligió en el ensayo anterior, esto es, si alterna su respuesta.

La resolución de este tipo de tareas requiere la participación coordinada de las diferentes estructuras cerebrales que constituyen el sistema prefrontal. La alteración de alguna de ellas produce serios déficits en la ejecución de esta tarea (Divac, et al., 1974; 1975; 1977; 1978; Hauber & Schmidt, 1989; Kessler et al., 1980; Markowitsch et al., 1980; 1981; 1985; Meneses et al., 1993; Mogensen et al., 1987; Rosenkilde, 1983; Wikmark et al., 1973).

Así, Divac (1974) estudió el efecto de la lesión electrolítica de distintas regiones del cerebro sobre la ejecución de una tarea de alternancia espacial en dos grupos de gatos: un grupo recibió lesiones bilaterales de la corteza prefrontal y en otro grupo se lesionó la corteza prefrontal y el núcleo caudado anterior. Sus resultados señalan que no existen diferencias en el número de errores entre ambos grupos, ni tampoco en el número de ensayos necesarios para reaprender la tarea después de la lesión; sin embargo, el daño de los campos de proyección prefrontales, en la cabeza del núcleo caudado, produce los mismos efectos que las que se observan por lesiones de la corteza prefrontal. Este autor concluye que la corteza prefrontal y el área de asociación del núcleo caudado participan en la mediación de las mismas conductas. Estos datos sugirieron que la corteza prefrontal y la parte asociada del neocórtex son componentes importantes de un mecanismo de guía de respuesta (Divac et al., 1975).

El mismo grupo observó que la destrucción de las neuronas del neocórtex anterior, por la administración de ácido kaínico, también afectaba la ejecución en una tarea de alternancia espacial. Divac concluye que las neuronas del neocórtex median únicamente aquellas funciones en donde existan asociaciones anatómicas con el área neocórtex, y sugiere que la participación del núcleo caudado anterior en una tarea de alternancia, depende de las conexiones con la corteza prefrontal, el núcleo dorsomedial del tálamo o de ambos.

Por su parte Mogensen et al. (1987), encontraron que los efectos de lesiones del neocórtex anterior en dos tareas diferentes de alternancia, en una caja de Skinner y en un laberinto T, no eran equivalentes, ya que la tarea en una caja de Skinner no es sensible al daño del sistema prefrontal, el cual era claramente observable en la tarea en un laberinto T.

Estos autores proponen que la ausencia de déficits en la alternancia de los sujetos evaluados en caja de Skinner puede deberse a un efecto de mediación posicional. Es decir que aquellos animales que son evaluados en la caja de Skinner después de oprimir la palanca y haber recibido su reforzador, se dirigen inmediatamente a la palanca contraria y esperan a que aparezca la señal, por lo que su misma posición les sirve como pista de donde hay que ejecutar la respuesta siguiente, cosa que no sucede en un laberinto T, donde los animales reciben un retardo entre ensayos.

Hauber & Schmidt (1989), probaron el efecto de la infusión intraestriatal del ácido dl-2-amino-5-fosfonovalérico o AP-5 (antagonista del receptor N-metil-d-aspartato o NMDA) en una tarea de alternancia espacial en un laberinto en T, y en una tarea de alternancia reforzada y aleatoria en un laberinto radial. Ellos encontraron que la infusión de AP-5 no inhibe por completo el aprendizaje de una tarea de alternancia espacial en un laberinto T y observaron que el fármaco retarda el proceso de aprendizaje en este laberinto, más no en el laberinto radial. Hauber y Schmidt sugieren que los receptores estriatales al NMDA en el sistema prefrontal participan en un sistema que suprime el impacto de los estímulos que interfieren con el almacenamiento de la información, por lo que tras la infusión del AP-5, persiste un control insuficiente de los estímulos internos y externos los cuales compiten con el almacenamiento de la información, siendo el estriado participante de un sistema que suprime el impacto de los estímulos que interfieren con este almacenamiento.

Por todo lo anterior se ha propuesto que el cuerpo estriado, la corteza prefrontal y el núcleo dorsomedial del tálamo forman parte de un sistema, denominado como sistema prefrontal (Divac, 1984; Wikmark et al., 1973), y se ha observado que la lesión de alguno de sus componentes produce déficits de tipo cognitivo.

Por otra parte, la administración del GABA, o alguno de sus agonistas, en diferentes áreas del cerebro, produce déficits correspondientes al área de infusión. Por ejemplo, la administración del agonista GABAérgico muscimol en la corteza somatosensorial de monos produce déficits en conductas de manipulación (Hikosaka et al., 1985).

De igual manera, la infusión de muscimol en la vecindad del núcleo basalis magnocelularis, decrementa la actividad colinérgica cortical e impide la ejecución de una tarea (Robbins et al., 1990). En particular Majchrzak et al. (1992) observaron un déficit en la ejecución de dos tareas en un laberinto radial después de la infusión crónica de GABA (50  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) en dicho núcleo.

Brailowsky et al., (1989), observaron que la infusión de GABA en la corteza prefrontal del mono fotosensible *Papio papio* produce déficits en la ejecución de una tarea de respuesta diferida.

Trabajos realizados en la corteza prefrontal medial de ratas jóvenes, demostraron que la infusión crónica de GABA producía déficits en la retención de una tarea de alternancia espacial; sin embargo, una rápida recuperación conductual fue observada después del tratamiento farmacológico, indicando que los efectos producidos por bloqueo GABAérgico son de tipo reversible (Di Scala et al., 1990).

De igual manera, la infusión crónica de GABA en la corteza prefrontal medial de ratas viejas produce déficits en la retención de una tarea de alternancia espacial en un laberinto T (Meneses et al., 1993), recuperándose los patrones de respuesta después de la suspensión del aminoácido inhibitorio. Meneses et al. (1993) observaron además los signos electrofisiológicos producidos por la interrupción en la infusión de GABA, descritos por Brailowsky et al., (1988), en un nuevo modelo de epilepsia focal, el denominado "Síndrome de abstinencia al GABA" (SAG). El SAG se caracteriza por actividad epileptogénica espontánea desarrollada después de la suspensión del tratamiento crónico de GABA. Los signos de la abstinencia se distinguen por la actividad anormal localizada en las áreas infundidas previamente (Brailowsky et al., 1987; 1989; 1990). Dicho síndrome se ha observado después de la infusión crónica de GABA en la corteza pre-frontal de mandriles fotosensibles y en animales normales, haciéndose evidente un estado transitorio de hiperexcitabilidad cortical circunscrita al área de infusión (Brailowsky et al., 1987). Posteriormente se caracterizó en la corteza somatosensorial de la rata, donde la aparición de la actividad epileptogénica tuvo su máxima expresión electroencefalográfica circunscrita al área de infusión y mostró una correlación negativa entre el tiempo de infusión y la duración del rebote de hiperexcitabilidad, esto es, a tiempos largos de infusión, rebotes pequeños, y a tiempos cortos de infusión, rebotes largos (Brailowsky et al., 1988). Asimismo el SAG ha sido inducido en el hipocampo y la amígdala de ratas infundidas crónicamente.

## 7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cuerpo estriado se encuentra relacionado con procesos cognitivos. Se ha observado que su lesión produce déficits en tareas de alternancia espacial en ratas. La ejecución de una tarea de alternancia espacial requiere la confluencia de diferentes procesos cognitivos: atención selectiva, memoria a corto plazo, etc.

El cuerpo estriado recibe aferencias provenientes del tálamo así como aferencias glutamatérgicas de la corteza prefrontal. La lesión de ésta última área produce déficits conductuales similares a los observados con las lesiones del cuerpo estriado.

Los estudios realizados hasta la fecha han revelado que la lesión de alguno de los componentes del sistema prefrontal, produce déficits cognitivos evaluados en tareas de alternancia espacial.

La infusión crónica de GABA en la corteza prefrontal produce déficits en la tarea de alternancia espacial, observándose la recuperación funcional una vez suspendida la infusión.

Los trabajos realizados previamente en la corteza prefrontal demostraron que la integridad de dicha estructura es importante para la resolución de una tarea de alternancia espacial, sin embargo, la corteza prefrontal forma parte del sistema prefrontal constituido por esta corteza, el cuerpo estriado dorsal y el núcleo dorsomedial talámico. Por ello, es necesario evaluar la participación del cuerpo estriado en los déficits observados en la corteza prefrontal; así mismo, observar su participación en los mecanismos de recuperación funcional post-inactivación.

No se tiene conocimiento de trabajos en donde se analice la recuperación funcional después de alteraciones reversibles de tipo neuroquímico en el estriado, por lo que resulta de interés aplicar la técnica del bloqueo farmacológico reversible por medio del neurotransmisor inhibitorio GABA, buscando confirmar la hipótesis de una integridad funcional cortico-estriatal y observar los mecanismos que subyacen al bloqueo farmacológico durante el reaprendizaje de la tarea.

## **8. OBJETIVO**

A partir de los estudios de lesión realizados anteriormente en la corteza prefrontal y en el cuerpo estriado, se propone evaluar la participación de éste último en una tarea de alternancia espacial diferida. Para ello emplearemos el GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro, lo que nos permitirá observar si se altera la ejecución de esta tarea evaluada en un laberinto T y observar la recuperación al interrumpir la infusión de este neurotransmisor.

## **9. HIPOTESIS**

**HIPOTESIS DE TRABAJO:** La infusión crónica del neurotransmisor inhibitorio GABA en el cuerpo estriado medial, altera la ejecución de una tarea instrumental previamente aprendida.

**HIPOTESIS ALTERNA :** La infusión crónica del neurotransmisor inhibitorio GABA en el cuerpo estriado medial, no producirá alteraciones en la ejecución de una tarea instrumental previamente aprendida.

## 10. METODO Y MATERIALES

Sujetos.-Se emplearon 20 ratas macho de la cepa Wistar, de 200 a 250 gr. de peso (unidad de bioterio del IFICE de la UNAM). Durante el período de experimentación los sujetos fueron privados de agua y colocados en cajas individuales, con acceso a 20 minutos diarios de agua y libre acceso a la comida, con un ciclo de luz-obscuridad de 12/12h. Los animales fueron estudiados durante su período de luz.

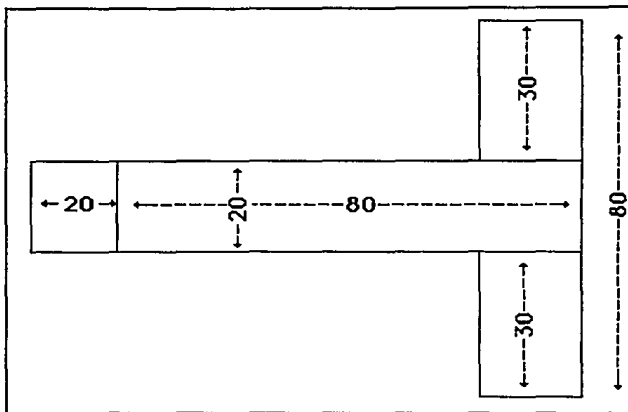
Al grupo de animales previamente entrenado para realizar una tarea de alternancia espacial se les asignó a una de dos condiciones experimentales:

a) Implantación de minibombas osmóticas previamente llenadas con GABA (50  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , pH 7.3) + azul verdadero colorante utilizado como marcador del sitio y la ocurrencia de la inestilación.

b) Implantación de minibombas osmóticas previamente llenadas con el vehículo del GABA, solución salina + azul verdadero (pH 7.2)

Cirugía.- Las ratas se anestesiaron con halotano, para implantar una cánula guía de acero inoxidable (0.5 mm d.e., 9 mm largo) en forma bilateral en el cuerpo estriado dorsomedial (A 1.5 mm, L 1.5 mm, P 5.5 mm) de acuerdo al atlas de Paxinos & Watson (1986). Se implantaron también electrodos bipolares unidos a las cánulas guía para el registro local del área de infusión; asimismo, se colocaron electrodos (tornillos) en la superficie del cráneo y laterales al vértex (A -4.5 mm, L 1.5 ), para el registro electroencefalográfico de la actividad cortical. Dichos electrodos se soldaron a un conector que se fijó al cráneo con acrílico.

Aparatos.- El entrenamiento conductual se llevó a cabo en un laberinto en T (30 cm de alto, 20 cm de ancho), con una caja de salida, corredor central y los brazos de 20, 80, y 30 cm de ancho, largo y alto respectivamente, con compartimientos de llegada cada uno (véase figura 6). Las cajas de salida y llegada están provistas de puertas, que permiten el confinamiento de la rata. El laberinto posee fotoceldas que proporcionan información automatizada sobre la ejecución de la rata en el laberinto (tiempo y errores cometidos).



**FIGURA 6.** En esta figura se muestran las dimensiones del laberinto T que fue utilizado en el experimento.

Para el registro electroencefalográfico se utilizó un polígrafo Grass (Modelo 79E), fijando la respuesta de los filtros a 1-1000 Hz. El registro se realizó en estado de vigilia en reposo, sin signos de sueño. Se tomaron muestras de 30 minutos de EEG, durante el último día del período de infusión de GABA o salina y durante los 3 días siguientes a la suspensión de la infusión.

**Procedimiento .-** Después de la cirugía se proporcionó un período de recuperación de 7 días, transcurrido éste se procedió a la etapa conductual la cual consistió de cinco fases.

**1. Habitación.** Se manipuló a los sujetos durante 2 sesiones diarias de 3 min y después se proporcionaron dos ensayos en el laberinto sin reforzamiento de agua para observar si existía alternancia espontánea. En el primer ensayo las ratas se colocaron en la caja de salida y, después de recorrer el laberinto, al llegar a la caja terminal se cerró la puerta de ésta, por 15 segundos. En el segundo ensayo las puertas de los brazos del laberinto permanecieron abiertas y se permitió que la rata explorara durante 5 min.



**2. Preentrenamiento.** En los días 3 a 5 las ratas tuvieron 10 ensayos al día. En el primer ensayo, el agua (0.2 ml) estuvo disponible en ambos brazos y en los siguientes ensayos el brazo previamente elegido fue cerrado, forzando la alternancia a través de toda la sesión. Un intervalo interensayos de 20 segundos fue utilizado como retardo, proporcionando 15 segundos para beber agua.

Este procedimiento se implementó para eliminar la preferencia espontánea hacia un lado, que se ha visto en estudios previos (Alexinsky & Chapouthier, 1978).

**3. Adquisición.** Los animales se entrenaron a alternar en los brazos del laberinto, dándose 11 ensayos por día; en el primer ensayo el agua estuvo disponible en ambos brazos y en cada uno de los subsecuentes ensayos el agua sólo estuvo disponible en el brazo opuesto al elegido en el ensayo previo. La duración del retardo y el confinamiento en la caja terminal fue idéntico al usado en fases anteriores. El orden de evaluación de los animales fue aleatorizado a lo largo de las sesiones.

Los animales estuvieron privados de agua, la cual sólo se les proporcionó durante 20 minutos al día, llevándose diariamente un control de su peso, cuidando que éste no llegara a menos del 80% de su peso inicial.

**4. Infusión.** Una vez que los animales alcanzaron el criterio de adquisición (90% de respuestas correctas en dos días consecutivos) se les asignó a dos grupos de 10 sujetos cada grupo. Se les implantó bilateralmente minibombas osmóticas (Alzet, mod. 2001) previamente llenadas con una solución de GABA ultrafiltrado (50  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , pH 7.3) o del vehículo (solución salina pH 7.2) coloreados con azul verdadero, incubadas a 37° C por 12 horas y conectadas a las cánulas a través de catéteres de polietileno colocados por debajo de la piel. La infusión se mantuvo durante siete días con una tasa de liberación de 1  $\mu\text{l}/\text{hr}$ . Las ratas se probaron en el laberinto 4 horas después de la implantación de las minibombas y diariamente durante los siete días siguientes, de acuerdo a la forma previamente descrita en la adquisición. Al final del período de infusión los catéteres se cortaron atraumáticamente y se registró el EEG en busca de signos del "síndrome de abstinencia al GABA" (Brailowsky et al., 1988).

**5. Desconexión.** El período de desconexión comenzaba una vez que se cortaban los catéteres a nivel de su conexión con las cánulas intracorticales, es decir, de manera atraumática. Las ratas fueron estudiadas diariamente en la tarea de acuerdo a la forma previamente descrita en la adquisición, hasta que estas readquirieron el criterio de aprendizaje.

**Histología** .- Al final del experimento las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital e intracardialmente perfundidas con solución salina seguido por la perfusión con una solución de paraformaldehído, lisina y metaperiodato (PLP). Los cerebros fueron extraídos y guardados en una solución de sacarosa al 30% hasta ser seccionados por medio de un criostato (40  $\mu$ m). Se realizaron tinciones para cuerpos de Nissl (violeta de cresilo), y el área de lesión se midió a través de un sistema digital de procesamiento de imágenes.

**Análisis de datos** .- Se realizaron cuatro mediciones en cada ensayo: la latencia de salida, que corresponde al tiempo que tarda el animal en salir de la caja de partida; la latencia de llegada, el tiempo que tarda en llegar a uno de los compartimientos meta del laberinto y la latencia corregida, la cual resulta de la resta del tiempo de llegada menos el tiempo de salida.

Esta última medida da una idea más clara sobre la ejecución de la rata en el laberinto, por lo que se utilizó junto con la latencia de salida para el análisis estadístico. El último parámetro que se utilizó para el análisis fue la precisión de la respuesta (errores). Se consideraba un error cuando el sujeto no alternaba correctamente, esto es, que en lugar de visitar el brazo contrario al elegido en el ensayo anterior, el sujeto repitiera nuevamente su visita al mismo brazo.

Las diferencias en las mediciones tomadas durante la adquisición y readquisición se evaluaron con la prueba t de Student. Para este análisis se utilizaron los promedios de la ejecución del sujeto durante toda la fase, en cada uno de los parámetros (errores, sesiones para adquirir, latencia de salida, latencia corregida). Durante el período de infusión se empleó un ANOVA de parcelas divididas para dos factores (grupos/días), para ello se utilizaron los promedios de la ejecución diaria de cada rata en cada una de las mediciones (errores, latencia de salida, latencia corregida), lo cual nos permitió comparar la ejecución de cada grupo día con día. Los datos de la infusión también fueron analizados con la prueba de Duncan, para observar si existían diferencias entre las medias de la ejecución diaria.

Se realizó también una prueba t para comparar la ejecución inter-períodos. Se comparó la ejecución del grupo GABA contra sí mismo en los distintos períodos, comparándose la adquisición contra la infusión, la adquisición contra la desconexión y la desconexión contra la infusión. El mismo procedimiento se siguió para el grupo salina. Los parámetros de ejecución que se compararon fueron: la latencia de salida, la latencia corregida y el número de errores.

***Solo puedes tener 2 cosas en  
la vida razones o resultados.  
Las razones no cuentan.***

***Lee Iacocca.***

## 11. RESULTADOS

Se realizó el análisis estadístico con datos de 12 sujetos; los datos de los restantes animales fueron eliminados después de realizar el análisis histológico y encontrar la infusión fuera del estriado dorsomedial.

### 11.1. Resultados de la adquisición.

Durante la adquisición no se encontraron diferencias con la prueba t de Student en ninguno de los parámetros evaluados. Ambos grupos presentaron un número muy semejante de errores (grupo GABA  $35.5 \pm 6.04$ ; grupo Salina  $33.8 \pm 5.62$ ;  $t_{11}=0.22$ ;  $P=0.82$ ; figura 7). En promedio dichos grupos no presentaron diferencias en el número de sesiones necesarias para adquirir la tarea (grupo GABA  $13.5 \pm 1.31$ ; grupo salina  $12.4 \pm 1.75$ ;  $t_{11}=0.60$ ;  $P=0.51$ ; figura 8). Tampoco se presentaron diferencias en la latencia de salida (Grupo GABA  $0.621 \pm 0.08$ ; Grupo salina  $0.821 \pm 0.238$ ;  $t_{11}=-1.555$ ;  $P=0.151$ ; figura 9) así como en su latencia corregida (Grupo GABA  $1.96 \pm 0.14$ ; Grupo salina  $2.01 \pm 0.29$ ;  $t_{11}=-0.176$ ;  $P=0.863$ ; figura 10). En todas las figuras se gráfica el error estándar.

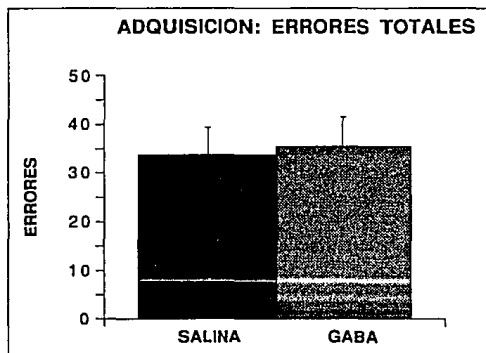


FIGURA 7. En la gráfica se muestran la media y el error estándar de los errores totales cometidos por ambos grupos durante la adquisición. Con la prueba t de student no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (grupo GABA  $35.5 \pm 6.04$ ; grupo Salina  $33.8 \pm 5.62$ ;  $t_{11}=0.22$ ;  $P=0.82$ ).

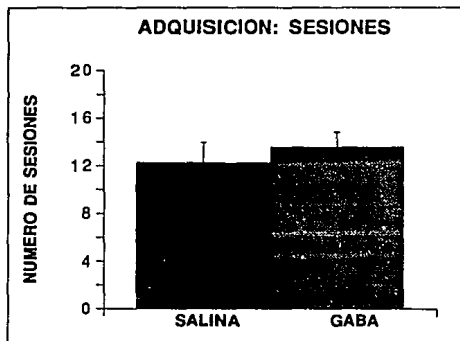


FIGURA 8. Promedio y error estándar del número de sesiones para adquirir la tarea de alternancia espacial para el grupo GABA ( $13.571 \pm 1.31$ ) y el grupo salina ( $12.4 \pm 1.75$ ). No se aprecian diferencias significativas entre los grupos ( $t_{11}=0.60$ ,  $P=0.51$ ).

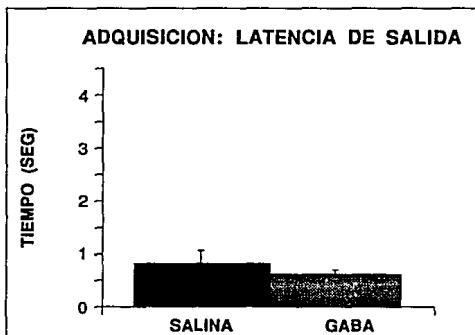
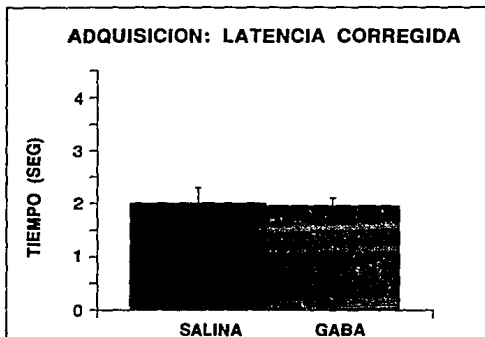


FIGURA 9. Media y error estándar del tiempo empleado para salir de la caja de partida, durante el periodo de adquisición. La prueba t de student no muestra diferencias significativas entre los grupos (Grupo GABA  $0.621 \pm 0.08$ ; Grupo salina  $0.821 \pm 0.238$ ,  $t_{11}=-1.555$ ,  $P=0.151$ ).



**FIGURA 10.** La gráfica se muestra la media y error estándar de la latencia corregida para ambos grupos. La prueba t de student no muestra diferencias significativas entre los grupos (Grupo GABA  $1.96 \pm 0.14$ ; Grupo salina  $2.01 \pm 0.29$ ;  $t_{11} = -0.176$ ;  $P = 0.863$ ).

## 11.2. Resultados de la infusión.

Durante la infusión no se observaron diferencias conductuales en ninguno de los grupos, salvo durante los dos primeros días de infusión, donde los animales presentaron síntomas de malestar (por ejemplo, chillaban cuando se les sujetaba y se acicalaban más).

Al realizar un análisis de varianza para dos factores (Factor A= grupos, Factor B= días) se observó que el grupo GABA cometió un mayor número de errores que el grupo salina (grupo GABA  $38.43 \pm 4.12$  y salina  $15.60 \pm 4.14$ ,  $F_{1,6}=15.13$ ,  $P=0.003$ ), sin detectarse diferencias significativas entre los días, ni en la interacción grupos X días. La ejecución diaria de ambos grupos se muestra en la figura 11; en ella se aprecian el número de aciertos durante el período de infusión y dos días antes de éste, siendo la media de aciertos para el grupo GABA de 4.31 con un error estándar de 0.97 y la media del grupo salina correspondió a 7.71 con un error estándar 0.67.

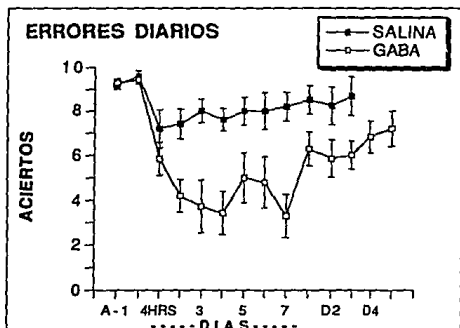


FIGURA 11. Media y error estándar de la ejecución diaria durante el período de infusión. Las indicaciones de A y A-1, representan la ejecución del día de adquisición y un día antes respectivamente. Los días que duró la infusión son numerados del 1 al 7; el día 1 corresponde a la evaluación realizada 4 horas después de la implantación de las minibombas. Después del día 7 de infusión se muestran la ejecución correspondiente a cinco días de desconexión para el grupo GABA y tres para el grupo salina; la razón de no tener el mismo número de días para ambos grupos es que para el día 4 de desconexión sólo había dos sujetos del grupo salina. Las indicaciones D2 y D4 representan la ejecución del día de desconexión 2 y 4 respectivamente. El ANOVA muestra diferencias significativas en el número de errores realizados por cada grupo (grupo GABA  $38.43 \pm 4.12$  y salina  $15.60 \pm 4.14$ ,  $F_{1,6}=15.13$ ,  $P=0.003$ ) sin diferencias entre los días, ni en la interacción grupos X días.

Durante estos días aumentó la latencia de salida para el grupo GABA, pero al realizar el análisis de varianza no se observaron diferencias entre los grupos (grupo GABA  $1.99 \pm 0.88$ ; grupo salina  $0.63 \pm 0.20$ ,  $F_{1,6} = 2.57$ ,  $P = 0.138$ ); sin embargo, se observaron diferencias en el factor B (días) ( $F_{1,6} = 2.85$ ,  $P = 0.01$ ). Se realizó además la prueba de Duncan para determinar en qué días se observaba dicha diferencia. El análisis muestra que la ejecución del grupo GABA es diferente los dos primeros días de infusión. La figura 12 muestra la ejecución diaria por grupo.

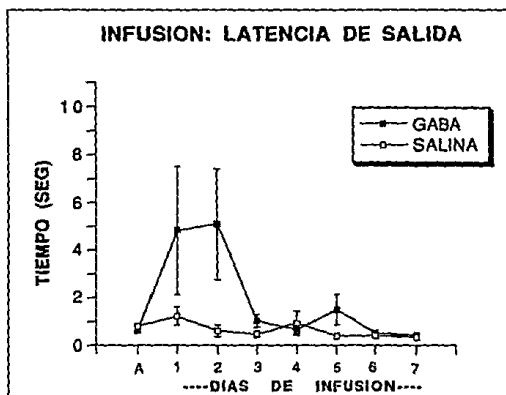
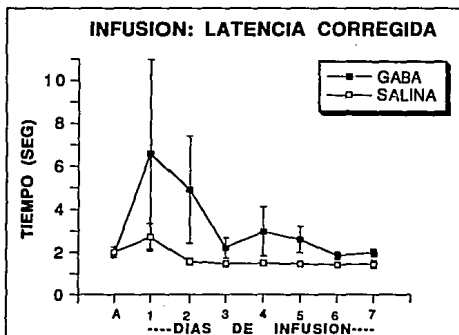


FIGURA 12. Media y error estándar de la latencia de salida durante el período de infusión. La A representa el tiempo utilizado en el día de la adquisición, los números del 1 al 7 representan la ejecución de los animales durante cada uno de los días de infusión; el día uno representa la ejecución de los grupos 4 horas después de la implantación de las minibombas. No se observan diferencias entre los grupos ( grupo GABA  $1.99 \pm 0.88$ ; grupo salina  $0.63 \pm 0.20$ ,  $F_{1,6} = 2.57$ ,  $P = 0.138$ ) pero se aprecian diferencias entre los días ( $F_{1,6} = 2.58$ ,  $P = 0.01$ ), no hubo diferencias en la interacción grupos X días.



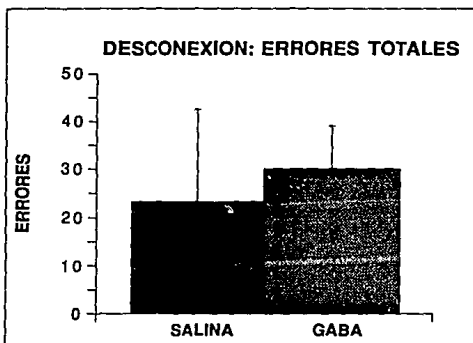
No se encontraron diferencias en la latencia corregida de los grupos (Grupo GABA  $3.30 \pm 1.34$ ; Grupo Salina  $1.64 \pm 0.20$ ,  $F_{1,6}=2.08$ ,  $P=0.177$ ), ni entre los días ( $F_{1,6}=1.19$ ,  $P(F)=0.323$ ); sin embargo, se puede observar una tendencia en los tiempos de ambos grupos, sobre todo en los dos primeros días, no obstante la prueba de Duncan tampoco detecta diferencias entre los días (ver figura 13).



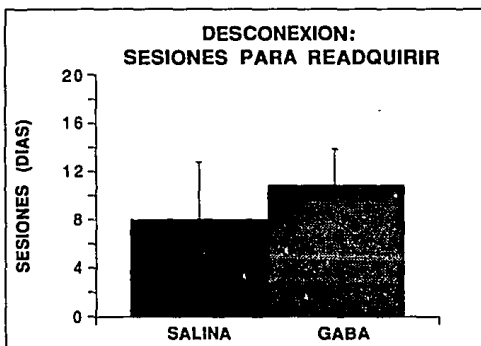
**FIGURA 13.** La gráfica muestra la media y el error estándar de la latencia corregida durante el período de infusión. No se observaron diferencias entre los grupos (Grupo GABA  $3.30 \pm 1.34$ ; Grupo Salina  $1.64 \pm 0.20$ ,  $F_{1,6}=2.08$ ,  $P=0.177$ ), ni los días, ni en la interacción.

### 11.3. Resultados de la desconexión.

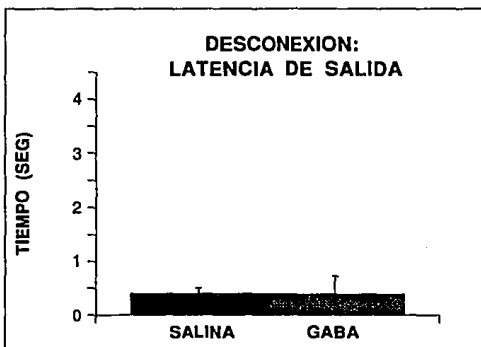
El análisis estadístico del período de desconexión no revela diferencias significativas en el número de errores realizados por ambos grupos durante la desconexión (grupo GABA  $30.14 \pm 8.93$  y grupo salina  $23.25 \pm 19.31$ ;  $t_{10}=0.373$ ;  $P=0.71$ ; ver figura 14). No se observaron diferencias en el número de sesiones necesarias para readquirir la tarea (grupo GABA  $10.85 \pm 3$ ; grupo salina  $8.00 \pm 4.79$ ;  $t_{10}=-0.595$ ;  $P=0.566$ ; ver figura 15). Tampoco se observaron diferencias entre el tiempo empleado para salir por el grupo GABA ( $0.383 \pm 0.34$ ) y salina ( $0.394 \pm 0.11$ ;  $t_{10}=0.13$ ;  $P=0.89$ ; figura 16), ni en la latencia corregida (grupo GABA  $1.58 \pm 0.082$ ; grupo salina  $1.47 \pm 0.175$ ;  $t_{10}=-0.720$ ;  $P=0.48$ ; figura 17),



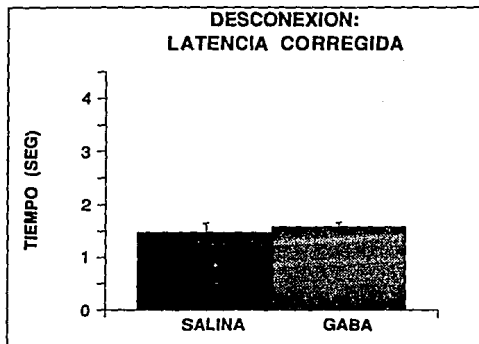
**FIGURA 14.** Comparación de la media y el error estándar del número de errores cometidos por el grupo GABA y salina durante el período de desconexión. No se observan diferencias entre los grupos ( $30.14 \pm 8.93$  y grupo salina  $23.25 \pm 19.31$ ;  $t_{10}=0.373$ ;  $P=0.71$ ).



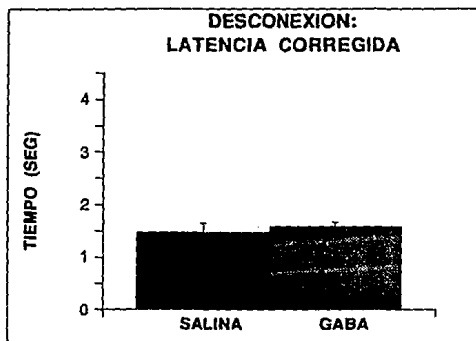
**FIGURA 15.** Promedio y error estándar de las sesiones necesarias para readquirir la tarea, sin que se observaran diferencias entre el grupo GABA y el Salina (grupo GABA  $10.85 \pm 3$ ; grupo salina  $8.00 \pm 4.79$ ;  $t_{10} = -0.595$ ;  $P = 0.566$ ).



**FIGURA 16.** Promedio y error estándar del tiempo empleado para salir del compartimiento de salida. No se observan diferencias entre los grupos GABA ( $0.383 \pm 0.34$ ) y salina ( $0.394 \pm 0.11$ ;  $t_{10} = 0.13$ ;  $P = 0.89$ ).



**FIGURA 17.** Promedio y error estándar de la latencia corregida. No se detectan diferencias entre los grupos (grupo GABA  $1.58 \pm 0.082$ ; grupo salina  $1.47 \pm 0.175$ ;  $t_{10} = -0.720$   $P = 0.48$ ).



**FIGURA 17.** Promedio y error estándar de la latencia corregida. No se detectan diferencias entre los grupos (grupo GABA  $1.58 \pm 0.082$ ; grupo salina  $1.47 \pm 0.175$ ;  $t_{10} = -0.720$   $P = 0.48$ ).

#### 11.4. COMPARACION INTERPERIODOS

La comparación interperíodos se realizó con la finalidad de observar si existían diferencias en la ejecución de los grupos conforme a las distintas etapas del experimento. Para ello se contrastó la ejecución del grupo GABA contra sí mismo en las diferentes etapas, comparando: adquisición vs infusión, adquisición vs desconexión y desconexión vs infusión. El mismo procedimiento se siguió para el grupo salina.

#### 11.5. Latencia de salida

Con respecto a la latencia de salida, se encontraron diferencias en el grupo GABA cuando se comparó la adquisición contra la desconexión, así como cuando se comparó la desconexión contra la infusión. A este respecto es conveniente decir que las ratas del grupo GABA son más rápidas en la desconexión que en cualquier otra etapa, lo mismo para el grupo salina, que también se observa rápido en la etapa de desconexión, lo que lleva a que presente diferencias con respecto a la adquisición; sin embargo, no presenta diferencias con respecto a la etapa de infusión (ver figura 18). Las medias del grupo en cada una de las etapas fueron ya presentadas .

| Latencia de salida | Adq vs Inf            | Adq vs Dex              | Dex vs Inf            |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| GABA               | t=-1.991<br>P(t)=0.06 | t=-3.133<br>P(t)=0.008* | t=-2.34<br>P(t)=0.03* |
| Salina             | t=0.906<br>P(t)=0.39  | t=-2.82<br>P(t)=0.02*   | t=1.175<br>P(t)=0.27  |

FIGURA 18. La tabla muestra el resultado de las comparaciones de la latencia de salida para el mismo grupo en las distintas etapas experimentales, en los recuadros se muestran los resultados de la prueba t así como su nivel de significancia, los asteriscos denotan aquellos resultados que son significativos. Adq=Adquisición; Inf=Infusión; Dex=Desconexión; Grados de libertad= 11.

### 11.6. Latencia corregida.

Con respecto a este parámetro, únicamente se encontraron diferencias en el grupo GABA cuando se comparó la adquisición contra la desconexión; como sucedió con la latencia de salida, el grupo GABA es más rápido en la desconexión (ver figura 19).

| Latencia corregida | Adq vs Inf            | Adq vs Dex             | Dex vs Inf          |
|--------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
| GABA               | t=-1.389<br>P(t)=0.19 | t=-2.512<br>P(t)=0.02* | t=1.79<br>P(t)=0.09 |
| Salina             | t=1.23<br>P(t)=0.25   | t=-1.647<br>P(t)=0.14  | t=0.79<br>P(t)=0.45 |

FIGURA 19. La tabla muestra el resultado de las comparaciones de la latencia corregida para cada grupo en las distintas etapas experimentales. En los recuadros se muestran los resultados de la prueba t así como su nivel de significancia (asteriscos), G.L.=11.

### 11.7. Errores.

Como hubiéramos esperado, únicamente se presentaron diferencias para el grupo GABA, y solamente cuando se comparó la infusión contra la desconexión o la adquisición. En el grupo salina no se observaron diferencias en ninguna de las comparaciones (ver figura 20).

| Errores | Adq vs Inf              | Adq vs Dex            | Dex vs Inf             |
|---------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| GABA    | t=-4.37<br>P(t)=0.0009* | t=-0.218<br>P(t)=0.83 | t=4.14<br>P(t)=0.0016* |
| Salina  | t=0.766<br>P(t)=0.46    | t=-1.38<br>P(t)=0.20  | t=0.592<br>P(t)=0.57   |

FIGURA 20. La tabla muestra el resultado de las comparaciones de los errores para cada grupo en las distintas etapas experimentales. En los recuadros se muestran los resultados de la prueba t así como su nivel de significancia (asteriscos) G.L.= 11.

## 11.8. RESULTADOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

Una vez transcurrido el período de infusión se tomó un registro electroencefalográfico previo a la desconexión de los catéteres. Se realizó un análisis visual observándose en todos los casos una actividad electroencefalográfica normal.

Una vez desconectados los catéteres se continuó con el registro por espacio de una hora, en el grupo salina ningún animal presentó cambios en su respuesta electroencefalográfica después de la desconexión.

De los sujetos que recibieron GABA sólo uno presentó una actividad de alto voltaje de tipo espiga-onda después de la desconexión. El análisis histológico de este animal muestra una lesión muy anterior y muy profunda, aproximadamente a 2 mm delante del bregma y a nivel del núcleo accumbens, por lo que fue eliminado del análisis estadístico. En los animales que presentaron lesiones más discretas no se observó ningún tipo de actividad anormal.

En la figura 21 se puede observar el registro de la única rata que presentó actividad epileptiforme una vez suspendida la infusión; dicha actividad se presentó 18 minutos después de suspender la infusión de GABA, observándose un patrón tipo espiga-onda el cual se prolongó hasta 60 minutos después de la desconexión. En este tiempo se observó una disminución en la amplitud de las espigas registradas a nivel de cráneo; asimismo la actividad local en el estriado también se vio disminuida pero aún se podía observar claramente. La actividad anormal desapareció completamente al día siguiente.

La actividad observada en esta rata concuerda con trabajos realizados anteriormente donde se ha descrito la aparición espigas epileptiformes después de suspender la infusión crónica de GABA. Dicha actividad no excedía las 80 horas de duración (véase Brailowsky et al., 1987; 1988).

Se encontraron diferencias en la amplitud de la actividad registrada localmente con los electrodos bipolares y la actividad cortical registrada en la superficie del cráneo. La actividad registrada localmente posee una amplitud menor que la actividad cortical.

En la figura 22 se muestra la actividad que predominó en el grupo GABA. Notese la ausencia de actividad epileptiforme una vez suspendida la infusión. La actividad de este grupo es muy semejante a la observada en el grupo salina. En ambos casos también fue necesario amplificar la actividad registrada localmente con los electrodos bipolares.



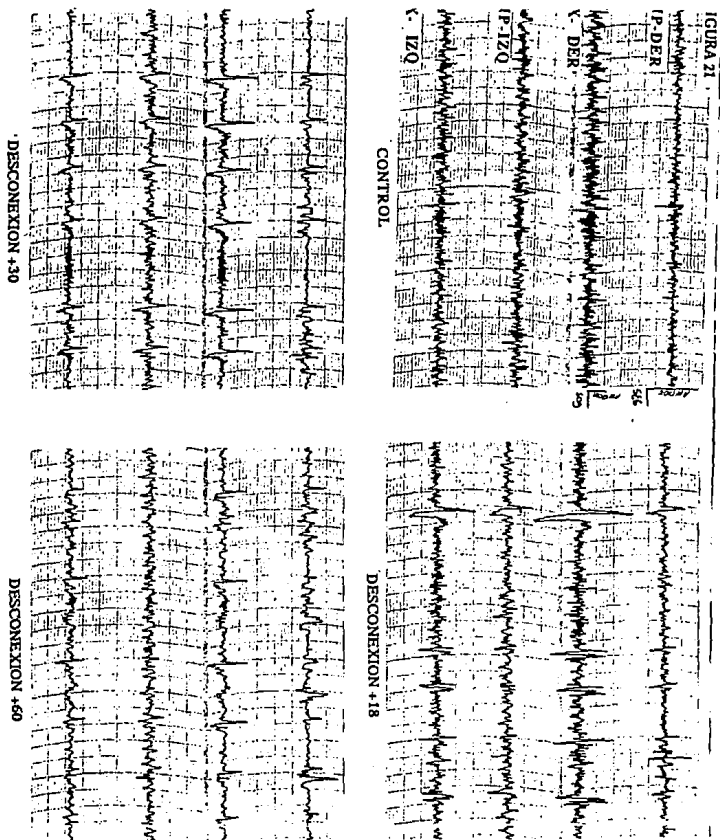


FIGURA 21. Registro del único sujeto infundido con GABA que presentó actividad de tipo paroxístico una vez suspendida la infusión. Se muestra el registro previo a la desconexión, las primeras espigas a los 18 min y muestras del registro a los 30 y a los 60 minutos. Abreviaciones, Bip-Der=Bipolar derecho; Bip-Izq=Bipolar izquierdo; Cx-Der=Corteza derecha; Cx-Izq=Corteza izquierda.

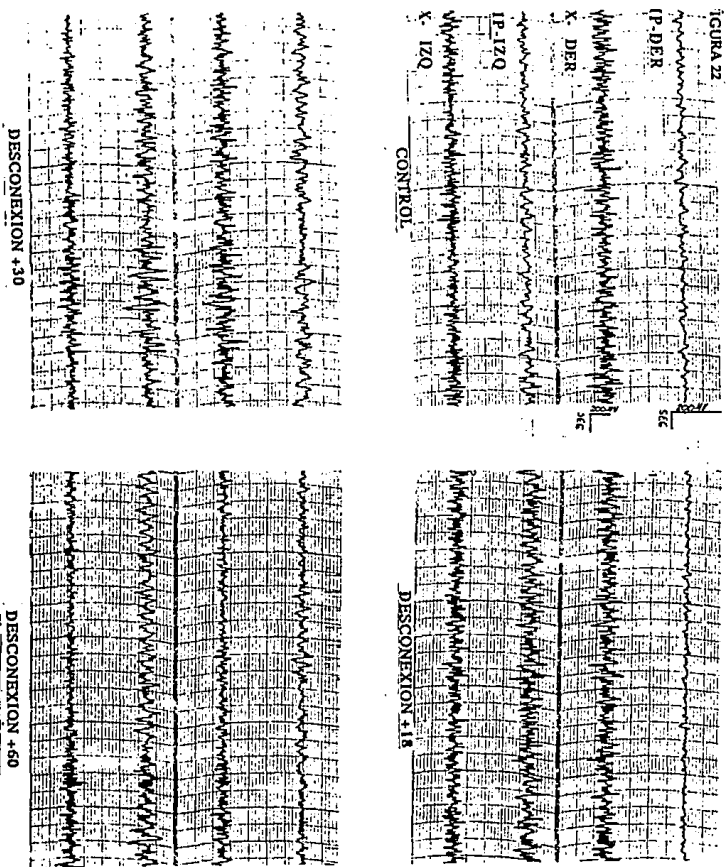


FIGURA 22. Registro que predominó en los sujetos del grupo GABA. En él se observa el registro previo a la desconexión, una muestra del registro a los 18 minutos, a los 30 y a los 60 minutos después de la desconexión. Abreviaciones Bip-Der=Bipolar derecho; Bip-Izq=Bipolar izquierdo; Cx-Der=Corteza derecha; Cx-Izq=Corteza izquierda.

## 11.9. RESULTADOS HISTOLOGICOS

A partir de los resultados histológicos 6 sujetos fueron eliminados del análisis. Estos sujetos presentaron una infusión ya sea muy anterior, muy profunda, o tan superficial que llegara solo al cuerpo caloso.

Para medir las áreas de lesión se buscó un nivel de corte en el que se observara la lesión de la parte anterior en todos los sujetos y fuera entonces, comparable. Posteriormente, se graficaron a los sujetos que presentaron la mayor y menor área para cada nivel.

Posteriormente se buscó el nivel de corte posterior en donde todos los sujetos presentaran lesión, y se graficó a los sujetos que presentaron la mayor y menor área de lesión. Este procedimiento se siguió tanto para el grupo GABA como para el grupo salina.

Los cortes que se utilizaron fueron digitalizados en un programa de análisis de imágenes y se midió el área de lesión para ellos.

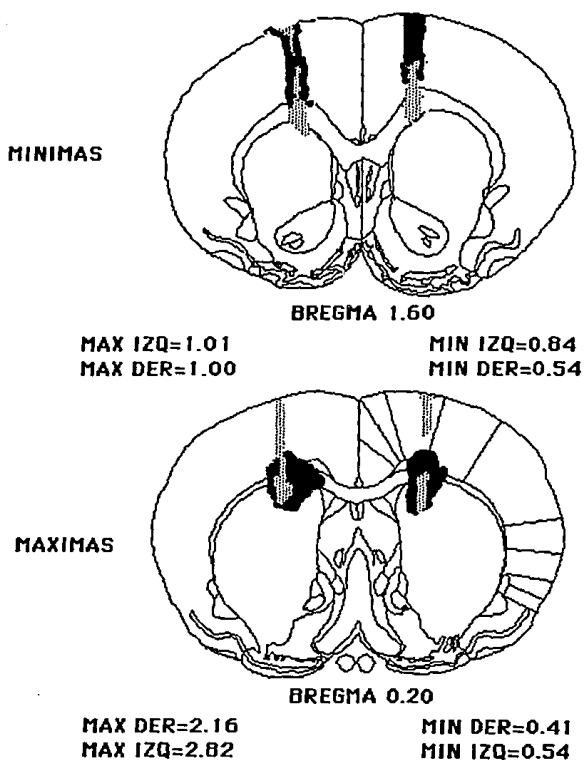
La figura 23 muestra el área de lesión anterior máxima y mínima para el grupo GABA, la cuál se empieza a observar a 1.60 mm anterior al bregma, con una extensión de 0.84 mm<sup>2</sup> y 0.54 mm<sup>2</sup> para el lado izquierdo y derecho respectivamente, y una lesión máxima de 1.01 mm<sup>2</sup> para el lado izquierdo y de 1.00 mm<sup>2</sup> para el lado derecho.

Asimismo, la lesión máxima posterior para el grupo GABA se observa a 0.20 mm anterior al bregma con una extensión mínima de 0.54 mm<sup>2</sup> en el lado izquierdo y de 0.41 mm<sup>2</sup> en lado derecho, la extensión máxima posterior correspondió a 2.82 mm<sup>2</sup> y 2.16 mm<sup>2</sup> izquierda y derecha respectivamente.

En la figura 24 se muestran las lesiones anteriores máximas y mínimas para el grupo salina. La lesión mínima para el grupo salina se observó a 1.60 mm anterior al bregma, la cual correspondió a una extensión mínima de 0.44 mm<sup>2</sup> en el izquierdo y 0.25 mm<sup>2</sup> en el derecho.

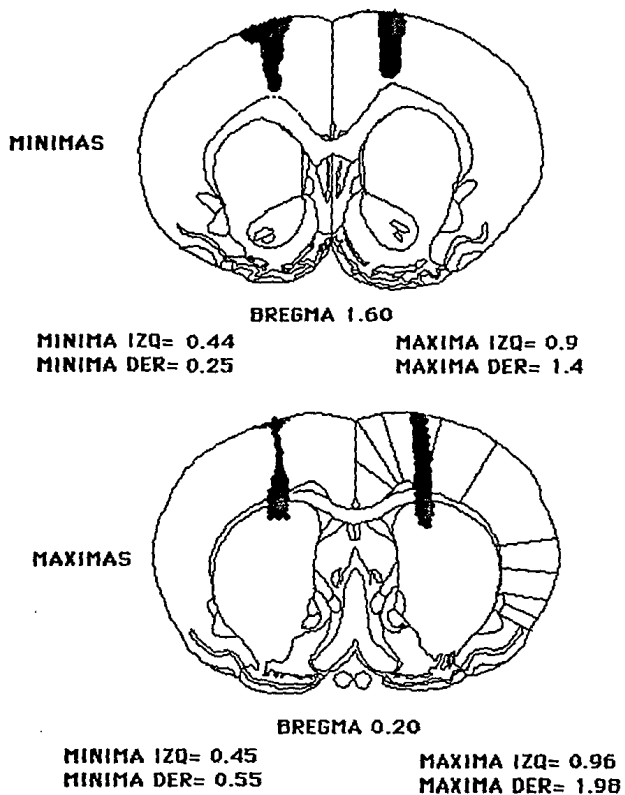
La lesión posterior para este grupo se ubicó hasta 0.20 mm anterior al bregma y le correspondió una lesión mínima de 0.45 mm<sup>2</sup> en el lado izquierdo y 0.55 mm<sup>2</sup> en el lado derecho, así mismo la extensión máxima correspondió a 0.96 mm<sup>2</sup> y 1.98 mm<sup>2</sup> del lado izquierdo y derecho, respectivamente.

## RESULTADOS HISTOLOGICOS GRUPO GABA



**FIGURA 23.** Lesiones máximas y mínimas para el grupo GABA, a dos niveles de corte. Las medidas que aparecen bajo cada corte, indican la extensión de la lesión en mm<sup>2</sup>

**RESULTADOS HISTOLOGICOS GRUPO SALINA**



**FIGURA 24.** La figura ilustra el área de lesión máxima y mínima para el grupo Salina. Las medidas bajo cada corte, indican la extensión de la lesión en mm<sup>2</sup>.

*Lo que se dijo siempre es  
exactamente lo que se  
intentaba decir.*

*Rosario Sensores*

## 12. DISCUSION

Nuestros principales resultados pueden resumirse de la siguiente manera:

1) Durante el período de adquisición no se encontraron diferencias entre el grupo GABA y salina en ninguno de los parámetros evaluados. Las diferencias observadas entre ellos durante la infusión, serían resultado del tratamiento farmacológico.

2) La infusión intra estriatal de GABA produce déficits en la resolución de una tarea de alternancia espacial. Dichos déficits se detectaron por el número de errores realizados. Este déficit es más grande para el grupo GABA, en relación al grupo salina.

3) No se observaron diferencias significativas en el tiempo empleado para salir de la caja de partida o el tiempo de permanencia en el brazo central del laberinto (latencia corregida).

4) Se observó una rápida recuperación en el grupo GABA una vez suspendida la infusión.

Estos resultados semejan los obtenidos en trabajos realizados previamente, donde se probó que la infusión crónica de GABA en la corteza prefrontal produce déficits en una tarea de alternancia espacial (Di Scala et al., 1990; Meneses et al., 1993); ésta similitud en el cuadro conductual producido por el mismo neurotransmisor en dos estructuras distintas pero interconectadas apoya la existencia de una integridad anatomo-funcional entre la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, problema al cual se orientó nuestro trabajo.

En la figura 11, donde se ilustra el desempeño diario de los grupos GABA y salina, desde dos días antes de la infusión hasta los días posteriores a la desconexión, se puede apreciar que antes de la infusión, los niveles de ejecución de ambos grupos son casi idénticos, sin embargo, se observa una disminución en el número de aciertos para ambos grupos en el primer día de infusión, más exactamente, desde la primera evaluación post-quirúrgica, 4 horas después de implantar las minibombas osmóticas.

Dicha disminución puede ser efecto de la anestesia, pues la ejecución se estabilizó en el grupo salina desde el día siguiente, las ratas mientras que el grupo GABA la decrementaba aun más.

A pesar de la diferencia significativa entre los grupos, se puede observar en el grupo Salina una disminución en el número de respuestas correctas a partir del inicio de la infusión. Esta disminución podría ser efecto de la lesión mecánica producto de la infusión.

Uno de los objetivos de este trabajo fue el determinar si el GABA, aplicado a nivel del estriado dorsomedial, podría tener algún efecto sobre el sistema motor. Este efecto podría generarse a partir de la difusión del GABA a áreas estriatales relacionadas con dicho control, o a través de la difusión del GABA hacía los ventrículos cerebrales, y de allí a múltiples regiones. Sin embargo, no pudimos apreciar durante el período de estudio ni inmovilidad, ni rigidez ni temblor, signos característicos de alteración estriatal. Si acaso, se observaron incrementos en otras conductas como el acicalamiento y la olfación.

En el período de infusión, no se observaron diferencias en la actividad motora de los sujetos de ambos grupos; sin embargo, el grupo GABA presentó un aumento en el tiempo de permanencia en el laberinto (latencia corregida) y un aumento en su latencia de salida, el cual se registra únicamente en los dos primeros días de infusión. Estas diferencias disminuyen paulatinamente, hasta desaparecer por completo en los días 6 y 7 de infusión. Este aumento se explica, en parte, por los resultados de una de las ratas, la cual mostró una lesión más importante que las del resto del grupo.

Como se puede observar en las gráficas de latencias durante el período de infusión (figs 12 y 13), existe una gran variabilidad en el tiempo empleado por los animales para realizar la tarea. Esta variabilidad se puede explicar por la ejecución que presentaron dos sujetos, quienes tomaron más tiempo que los demás, tanto para salir como para resolver el laberinto; asimismo, sólo aumentaron sus latencias durante los dos primeros días de infusión.

Al término del período de infusión se observa una gran diferencia entre el número de respuestas correctas del grupo GABA y las del grupo salina; dicha diferencia disminuye con el transcurso de los días mostrando la paulatina recuperación de la función una vez suspendida la infusión (figura 11). Sin embargo como puede observarse en la gráfica, únicamente se pudieron cuantificar 3 días para el grupo salina, ya que a partir del cuarto día post-tratamiento, sólo se contaba con dos sujetos en este grupo, ya que los otros sujetos habían recuperado la ejecución. La figura es importante ya que muestra la tendencia a la recuperación del grupo GABA.



Se ha reportado que lesiones excito-tóxicas realizadas ya sea con ácido iboténico (Brown & Robbins, 1989) o quinoléxico (Hauber & Schmidt, 1994) a nivel del estriado medial, mas no en el estriado ventral, producen un aumento en las latencias evaluadas en tareas de tiempo de reacción. Un dato interesante es que lesiones con 6-hidroxidopamina a nivel de la corteza prefrontal, también producen un incremento marcado en el tiempo de reacción (Hauber et al., 1991), y datos recientes de nuestro laboratorio indican que la microinyección aguda de muscimol, agonista GABAérgico, en la corteza prefrontal, produce un aumento significativo en la latencia de salida de animales entrenados de la misma manera que los utilizados en este trabajo.

Se ha sugerido que existe una relación entre los procesos implicados en el tiempo de reacción con aquellos que participan en la atención selectiva (Brown & Robbins, 1989). Como se mencionó en la Introducción, el sistema prefrontal participa en los mecanismos ligados a la atención, puesto que lesiones que interfirieren con su función, producen alteraciones de la atención (ver Divac et al., 1975; Markowitsch et al., 1980).

De nuevo, estos datos apuntan hacia una estrecha relación funcional entre la corteza prefrontal y el estriado dorsomedial.

Un aspecto importante del análisis fue observar el resultado de las comparaciones interperíodos. La comparación del tiempo de salida en las diferentes etapas para el grupo GABA, nos permite apreciar que este grupo es más rápido en la desconexión que en la infusión y en la adquisición. Un resultado semejante se observa en el grupo salina, el cual también es más rápido en la desconexión que en la misma adquisición.

Esta variable no se había cuantificado en trabajos anteriores (Di Scala et al., 1990; Meneses et al., 1993); sin embargo, sí habíamos notado desde aquellos experimentos que con la práctica, los animales son cada vez más rápidos, por lo que en la etapa de desconexión, después de haber pasado por una fase acumulativa de ensayos, los animales ya casi no pierden tiempo en salir, ni tampoco se distraen en el camino hasta la caja de meta.

Otra de las observaciones de la comparación interperíodos, fue que el grupo GABA presenta diferencias significativas en cuanto al número de errores cuando se compara la infusión con la desconexión o con la adquisición, mientras que, cuando se compara la adquisición con la desconexión, no se aprecia una diferencia en la ejecución, por lo que suponemos que la diferencia en el período de infusión se encuentra determinada por el GABA, ya que el grupo salina no presenta diferencias en los errores en ninguna de las comparaciones interperíodos.

Estos resultados semejan los obtenidos en trabajos realizados previamente, donde se probó que la infusión crónica de GABA en la corteza prefrontal produce déficits en una tarea de alternancia espacial (Di Scala et al., 1990; Meneses et al., 1993).

En dichos trabajos se utilizó el mismo modelo que se aplicó en este trabajo y en ellos también se observó un déficit a las cuatro horas de haber implantado las minibombas; como en este trabajo, el déficit disminuyó paulatinamente una vez suspendida la infusión.

Detectamos, sin embargo, algunas diferencias con los trabajos anteriores: en ellos no se observó una disminución en la ejecución durante la infusión de salina; el grupo mantuvo todo el tiempo una ejecución cercana al 90% de respuestas correctas. Otra diferencia es que el déficit que se observó en los grupos que recibieron GABA en la corteza prefrontal no era tan marcado como el que nosotros observamos con infusiones estriatales.

Un factor a considerar para la interpretación de estos resultados es el efecto que se ha descrito en otros trabajos, donde sujetos entrenados en una tarea bajo el efecto de alguna droga muestran fallas en la ejecución cuando son evaluados en ausencia de ella. Las fallas sin embargo, se aminoran cuando la droga es reintroducida. Este fenómeno ha sido denominado aprendizaje dependiente de estado (Overton, D. 1964 citado en Nakagawa et al., 1993).

En el aprendizaje dependiente de estado, se ha hipotetizado que la adquisición de una tarea bajo el efecto de una droga puede requerir que la misma droga o un estado similar al que la droga produce se encuentren presentes para recordar, por lo que se ha propuesto que la droga puede servir como una pista interna relevante para la evocación (Nakagawa et al., 1993).

El paradigma clásico para evaluar el aprendizaje dependiente de estado es el que utiliza cuatro grupos en diferentes condiciones de aprendizaje y evaluación:

- a) un grupo entrenado bajo influencia del vehículo y evaluado en igual condición,
- b) un grupo entrenado bajo el efecto del vehículo y evaluado bajo el efecto de una droga,
- c) un grupo entrenado bajo influencia de una droga y evaluado en igual condición,
- c) un grupo entrenado bajo el efecto de una droga y evaluado bajo el efecto del vehículo.

Uno de los mayores problemas de este paradigma es la dificultad para obtener evidencia reproducible del fenómeno en humanos o en animales (Colpaert, 1990).

Por ejemplo, Nakagawa et al., (1993) encontraron que tanto las benzodiazepinas como el muscimol producen un fenómeno de aprendizaje dependiente de estado en ratas evaluadas en una tarea de prevención pasiva.

Sin embargo, otros autores no encuentran este efecto de las benzodiazepinas en la misma tarea (Cahill et al., 1986; Patel et al 1979), ni con otras sustancias como el antagonista al receptor NMDA el NPC 12626 (Walker & Gold, 1991), ni tampoco en tareas de memoria espacial en el laberinto de agua (McNamara & Skelton, 1991).

Algunos autores incluso rechazan totalmente que el diazepam pueda inducir una dependencia de estado, y sugieren más bien que la droga pueda afectar la adquisición o un procesamiento de la información posterior al entrenamiento que sea relevante para el almacenamiento (Cahill et al., 1986).

Otros reportes describen un patrón asimétrico de aprendizaje dependiente de estado, en donde grupos que han aprendido la tarea en una condición libre de fármaco, al ser evaluados bajo el efecto de una droga, no muestran diferencias con respecto a los controles (Patel et al., 1979). Resultados semejantes son reportados por McNamara & Skelton, (1991) quienes incluso encuentran impedido a un grupo entrenado bajo diazepam y probado en la misma condición.

Por todo lo anterior pensamos que nuestro diseño semeja a un grupo entrenado sin el efecto de un fármaco y evaluado bajo el efecto de uno. Y como previamente se observó, en algunos casos el aprendizaje dependiente de estado no se presenta en esta situación, por lo que hasta el momento, sólo podemos considerar este fenómeno como una explicación alternativa.

Se ha propuesto que las diferentes áreas del estriado estarían mediando diferentes funciones. Gerfen (1987) sugiere que las vías aferentes y eferentes del estriado se encuentran topográficamente ordenadas, lo que conlleva a un grado de especialización regional de las diferentes áreas. Dicha comportamentalización refleja la existencia de unidades de procesamiento local. En los monos la corteza sensoriomotora proyecta al putamen donde existe un representación somatotópica de la pata, el brazo y la cara. En contraste, las áreas asociativas de la corteza prefrontal, parietal, temporal y cingulada proyectan principalmente al núcleo caudado (Parent, 1990).

Divac (1984) ha propuesto que el neocstriado estaría regulando diferentes conductas en virtud a un patrón de actividad neural, dichos patrones son específicos de una región y probablemente impuestos por las áreas corticales asociadas.

En virtud de la existencia de diferencias funcionales en el estriado, es necesario observar el efecto de la infusión crónica de GABA en otras áreas estriatales fuera de aquéllas que reciben proyecciones de la corteza prefrontal.

En trabajos previos (Di Scala et al., 1990; Meneses et al., 1993) se mostró la participación de la corteza prefrontal en la resolución de una tarea de alternancia espacial; sin embargo, no se había contestado aún si el déficit observado era un efecto único de la inactivación cortical, si existía una participación estriatal en la resolución de la tarea, o si el efecto observado era un efecto de la inhibición de las proyecciones corticales al cuerpo estriado.

Hasta el momento, las dos primeras cuestiones se han investigado, apoyando la suposición de que ambas estructuras participan en la resolución de este tipo de tareas y que, por tanto, pertenecen a un mismo sistema funcional, el llamado sistema prefrontal. Sin embargo, aún no se conoce las características de la participación de las aferencias glutamatérgicas cortico estriatales, ni cuáles son los mecanismos farmacológicos estriatales que se encuentran implicados en la resolución de la tarea.

Se conoce que el GABA o los miméticos GABAérgicos inhiben la liberación de acetilcolina y de la dopamina, además de poseer un efecto inhibitorio sobre la vía cortico estriatal (Bartholini, 1987; Bolam et al., 1983; Scatton, 1987). El efecto del GABA sobre la tarea podría ser debido a la inhibición de alguno o de varios de estos componentes. Debido a esto, aún se hace necesario disecar de una manera más específica los sistemas de neurotransmisión estriatales que se encuentren implicados, así como evaluar la participación de la vía cortico-estriatal de tipo glutamatérgico en la resolución de estas tareas.

En trabajos anteriores Meneses et al. (1993), observaron después de suspender la infusión de GABA en la corteza prefrontal, signos electroencefalográficos del síndrome de abstinencia al GABA en algunos animales; dicho síndrome se caracteriza por la aparición de actividad paroxística circunscrita al área de infusión. En nuestro experimento sólo un animal presentó una actividad semejante una vez suspendida la infusión; sin embargo, el análisis histológico mostró una infusión muy anterior y al nivel del núcleo accumbens. Ningún otro animal del experimento mostró actividad de tipo paroxístico. La aparición de la actividad podría deberse a la difusión del GABA hacia áreas corticales.

La ausencia de actividad paroxística podría deberse a que el cuerpo estriado es una de las estructuras cerebrales menos epileptógenas. Dicha estructura posee una gran cantidad de neuronas GABAérgicas las cuales constituyen casi la totalidad de las proyecciones del estriado a la sustancia nigra y al globo pálido (Alexander & Crutcher, 1990; Graybiel, 1990; Scheel-Kruger, 1986). La baja sensibilidad del estriado para generar un fenómeno paroxístico se encuentra ejemplificado en un experimento de Goddard et al., (1969) en el cual se examinó la sensibilidad de diferentes regiones cerebrales para desarrollar un Kindling\*, cuantificando el número de estímulos subumbrales necesarios para desarrollar un fenómeno convulsivo.

Algunos puntos en el caudo-putamen requirieron al menos 30 días de estimulación, pero en otros puntos la inducción fue incluso más lenta, y en varios resultó negativa. Se podría sugerir que las diferencias en la sensibilidad para generar un kindling en el estriado podrían estar determinadas por la compartimentalización estriatal.

Algunos autores proponen que los ganglios basales pueden controlar la difusión de las crisis generadas en el cerebro (Turski et al., 1988). Se ha observado que el kindling amigdalino se ve retardado cuando el estriado ha sido estimulado eléctricamente (Amato et al., 1982). La destrucción bilateral del caudo-putamen acelera el desarrollo del kindling por pentilentetrazol e incrementa la severidad de las crisis audiogénicas en ratas (Kesner, 1966; Kryzhanovskii et al., 1985).

Estos datos sugieren, que si bien el estriado puede no ser muy sensible a desarrollar actividad paroxística, esta actividad puede llegar a generarse como se ha podido observar en los experimentos de kindling. Debido a esto no podemos descartar la posibilidad de que pueda generarse un síndrome de abstinencia al GABA en el estriado después de suspender la infusión crónica en condiciones diferentes a la empleada aquí.

La diferencia en la susceptibilidad a la epileptogénesis entre áreas estriatales y las corticales es interesante y merece un estudio más detallado.

---

\* Kindling: fenómeno por el cual la estimulación eléctrica de baja intensidad en forma de tren, con pulsos de una frecuencia de 60 a 100 pps, aplicada en forma repetida a estructuras cerebrales, conduce a la aparición de espigas intractables y cambios conductuales que culminan con la aparición de crisis convulsivas (Solis, 1989).

### 13. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Estos resultados concuerdan con trabajos anteriores en otras especies donde se observó que la lesión del cuerpo estriado dorsomedial produce déficits en tareas de tipo cognitivo (Divac, 1974; Divac et al., 1978). Asimismo, nuestros resultados sugieren que esta área posee gran relevancia en procesos más de tipo cognitivo que de tipo motor. Lo anterior nos lleva a sugerir que la integridad funcional del estriado dorsomedial es necesaria para la resolución de una tarea de alternancia espacial.

Por otra parte nuestro trabajo confirma la poca sensibilidad del estriado para generar una actividad de tipo paroxístico. Las características electrofisiológicas de las neuronas estriatales (i.e patrón de disparo) y su sensibilidad farmacológica serían determinantes de estas características.

Los procesos psicobiológicos en los cuales participa el sistema prefrontal han sido abordados a través de una variedad de enfoques, los cuales contemplan desde estudios de lesión hasta de biología molecular; esto ha permitido adquirir un mayor conocimiento de esta estructura, así como de esclarecer su participación en trastornos que producen un deterioro en las habilidades cognitivas, tales como el mal de Huntington o el de Parkinson; cada vez existe una mayor evidencia de que el cuerpo estriado participa en psicosis como la esquizofrenia (Kandel, 1991).

Es necesario continuar el exámen del cuerpo estriado y delimitar su papel en los procesos de tipo cognitivo; las diferencias neuroanatómicas, electrofisiológicas y farmacológicas ya evidenciadas por múltiples autores en diferentes especies entre las diferentes áreas estriatales deben poder encontrar su correlato conductual. Nuestro estudio es solo un paso en este camino.

#### 14. REFERENCIAS

- Albin, R., Young, A., & Penney, J. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, 12(10), 366-375.
- Albin, R. L., Makowicz, R. L., Hollingsworth, L. S., Dure, I. V., Penney, J. P., & Young, A. B. (1992). Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, 46(1), 35-48.
- Alexander, E. G., & Crutcher, D. M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, 13(7), 266-271.
- Alexander, E. G., De Long, R. M., & Strick, L. P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alexinsky, T., & Chapouthier, G. (1978). A new behavioral model for studying delayed response in rats. *Behavioral Biology*, 24, 442-456.
- Amato, G., Crescimanno, F., Sorbera, F., & LaGrutta, V. (1982). Relationship between the striatal system and amygdaloid paroxysmal activity. *Experimental Neurology*, 77, 492-504.
- Barnard, E., Bateson, A., Darlison, M., Glencorse, T., Harvey, R., Hicks, A., Lasham, A., Shingai, R., Usherwood, P., Vreugdenhil, E., & Zaman, S. (1992). Genes for the GABA A receptor subunit types and their expression. In G. Biggio, A. Concas, & E. Costa (Eds.), *GABAergic synaptic transmission* New York: Raven Press.
- Bartholini, G. (1987). Functional neuronal relations in the basal ganglia and their clinical relevance. In M. Sandler, C. Feuerstein, & B. Scatton (Eds.), *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia* New York: Raven Press.
- Bolam, J., Clarke, A., Smith, A., & Somogyi, P. (1983). A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates (3H) gamma aminobutyric acid: Combination of golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *The Journal of Comparative Neurology*, 213, 121-134.
- Bolam, J., Wainer, B., & Smith, A. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience*, 12(3), 711-718.

- Bolam, J. P., & Izzo, P. N. (1987). Possible sites of transmitter interaction in the neostriatum: an anatomical approach. In M. Sandler, C. Feuerstein, & B. Scatton (Eds.), *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia* New York: Raven Press.
- Bowery, N., Pratt, G., & Knott, C. (1990). GABA B Receptors: Past, present and future. In N. Bowery, H. Bittiger, & H. Olpe (Eds.), *GABA B receptors in the mammalian function* West Sussex England: John Wiley and Sons.
- Brailowsky, S., García-Muñoz, M. (1993). Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson: aspectos básicos y avances recientes. *Salud Mental*, 16 (4), 37-53.
- Brailowsky, S., Kunimoto, M., Menini, C., Silva-Barrat, C., Riche, D., & Naquet, R. (1988). The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Research*, 442(1), 175-179.
- Brailowsky, S., Kunimoto, M., Silva-Barrat, C., Menini, C., & Naquet, R. (1990). Electroencephalographic study of the GABA - withdrawal syndrome in rats. *Epilepsia*, 31(4), 369-377.
- Brailowsky, S., Menini, C., Silva-Barrat, C., & Naquet, R. (1987). Epileptogenic g-aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusions in baboons. *Neuroscience Letters*, 74(3), 75-80.
- Brailowsky, S., Silva-Barrat, C., Ménini, C., Riche, D., & Naquet, R. (1989). Effects of localized, chronic GABA infusions into diferent cortical areas of photosensitive baboon, *Papio papio*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72, 147-152.
- Cahill, L., Brioni, J., Izquierdo, I. (1986). Retrograde memory enhancement by diazepam: its relation to anterograde amnesia, and some clinical implications. *Psychopharmacology*, 90. 554-556.
- Chesselet, F. M., & Robbins, E. (1989a). Characterization of striatal neurons expressing high levels of glutamic acid decarboxylase messenger RNA. *Brain Research*, 492, 237-244.
- Chesselet, M., & Robbins, E. (1989b). Regional differences in sustance P-like immunoreactivity in the striatum correlate whitth levels of pre-protachykinin mRNA. *Neuroscience Letters*, 96, 47-53.
- Cortés, P., Gueye, B., Pazos, A., Probst, A., Palacios, J. (1989). Dopamine receptors in human brain: Autoradiographic distribution of D1 sites. *Neuroscience*, 28,(2), 263-267.



Côté, L., & Crutcher, M. (1991). The basal ganglia. In E. Kandel, J. Schwartz, & T. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (pp. 648-659). New York: Elsevier Science Publishing Co.,.

Colpaert, F. (1990). Amnesic trace locked into the benzodiazepine state of memory. *Psychopharmacology*, 102, 28-36.

Deutsch, S., Mastropalo, J., & Hitri, A. (1992). GABA-Active steroids: Endogenous modulators of GABA-gated chloride ion conductance. *Clinical Neuropharmacology*, 15(5), 352-364.

Di Scala, G., Meneses, S., & Brailowsky, S. (1990). Chronic infusions of GABA into the medial frontal cortex of the rat induce a reversal delayed spatial alternation deficit. *Behavioural Brain Research*(40), 81-84.

Divac, I. (1974). Caudate nucleus and relearning of delayed alternations in cats. *Physiological Psychology*, 2(2), 104-106.

Divac, I. (1977). Does the neostriatum operate as a functional entity? In R. Cools, M. Lohman, & L. Van der Bercken (Eds.), *Psychobiology of the striatum* (pp. 21-30). North-Holland biomedical press.

Divac, I. (1983). Two levels of functional heterogeneity of the neostriatum. *Neuroscience*, 10(4), 1151-1155.

Divac, I. (1984). The neostriatum viewed orthogonally. In C. F. symposium (Eds.), *Functions of basal ganglia* London: Pitman.

Divac, I., Markowitsch, J., & Pritzel, M. (1978). Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Research*(151), 523-532.

Divac, I., Wikmark, R., & Gade, A. (1975). Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes: An extension of the frontal lobe syndrome. *Physiological Psychology*, 3(1), 39-42.

Donoghue, P. J., & Herkenham, M. (1986). Neostriatal projection from individual cortical fields conform histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain Research*, 365, 397-403.

Faull, M. L. R., & Villiger, J. W. (1988). Multiple benzodiazepine receptors in the human basal ganglia: A detailed pharmacological and anatomical study. *Neuroscience*, 24(2), 433-451.

Fonnum, F., Storm-Mathisen, J., & Divac, I. (1981). Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriatal and corticothalamic fibres in rat brain. *Neuroscience*, 6(5), 863-8673.

Freund, T., Powell, J., & Smith, A. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 13(4), 1189-1215.

Fukui, K., Kariyama, H., Kashiba, A., Kato, N., Kimura, H., (1986). Further confirmation or heterogeneity of the rat striatum: Different mosaic patterns of dopamine fibres after administration of methamphetamine reserpine. *Brain Research*, 382, 81-86.

Fuster, J. (1989). *The prefrontal cortex* (2nd ed.). New York: Raven Press.

García-Ugalde, G., & Brailowsky, S. (1993). Los receptores del GABA: De la electrofisiología a la biología molecular. *Ciencia*, 44, 279-289.

Gerfen, C. (1994). Relations between cortical and basal ganglia compartments. In A. Thierry (Eds.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 78-92). Berlin: Springer-Verlag.

Gerfen, C., Herkenham, M., & Thibault, J. (1987). The neostriatal mosaic: II. Patch and Matrix directed mesostriatal dopaminergic and no dopaminergic systems. *The Journal of Neuroscience*, 7(12), 3915-3934.

Gerfen, C. (1987). The neostriatal mosaic: the reiterated processing unit. In M. Sandler, C. Feurstein, & B. Scatton (Eds.), *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia* (pp. 19-29). New York: Raven Press.

Gerfen, C. (1989). The neostriatal mosaic: Striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science*, 246, 385-388.

Gerfen, C. (1992). The neostriatal mosaic multiple levels of compartmental organization. *Trends in Neuroscience*, 15(4), 133-138.

Goddard, G., McIntyre, D., & Leech, C. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25(3), 295-329.

Goldman, P., & Nauta, W. (1977). An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 172, 369-386.

- Goldman, P. S., & Selemon, L. D. (1990). New frontiers in basal ganglia research. *Trends in Neuroscience*, 13(7), 241-244.
- Graybiel, A. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*, 13(7), 244-253.
- Greenamyre, J. (1993). Glutamate-dopamine interactions in the basal ganglia: relationship to Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 91, 255-269.
- Groenewegen, H. & Berendse, H. (1994). Anatomical relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat. In A.M. Thierry et al., (Eds.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex*. (pp 51-77). Berlin: Springer-Verlag.
- Hauber, W., & Schmidt, J. (1989). Effects of intrastriatal blockade of glutamatergic transmission on the acquisition of T-maze and radial maze task. *Journal of Neural Transmission*(78), 29-41.
- Hikosaka, O., Tanaka, M., Sakamoto, M., & Iwamura, Y. (1985). Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Experimental Brain Research*, 325, 375-380.
- Hill-Venning, C., Lambert, J., Peters, J., Hales, T., Gill, C., Callachan, H., & Sturgess, N. (1992). The actions of endogenous and synthetic pregnane steroids on GABA A receptors. In G. Biggio, A. Concas, & E. Costa (Eds.), *GABAergic synaptic transmission* (pp. 93-101). New York: Raven Press.
- Iversen, D. S. (1984). Behavioural effects of manipulation of basal ganglia neurotransmitters. In C. F. s. 107 (Eds.), *Functions of the basal ganglia*. London: Pitman.
- Kandel, E. (1991). Disorders of thought: Schizophrenia. In R. Kandel, H. Schwartz, & M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* New York: Elsevier Science Publishing Co
- Kandel, E., & Schwartz, H. (1991). Directly Gated Transmission at Central Synapses. In R. Kandel, H. Schwartz, & M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* New York: Elsevier Science Publishing Co.
- Kelly, P. (1991). The neural basis of perception and movement. In R. Kandel, H. Schwartz, & M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* New York: Elsevier Science Publishing Co.
- Kesner, P. (1966). Subcortical mechanisms of audiogenic seizures. *Experimental Neurology*, 15, 192-205.

- Kessler, J., Markowitsch, H., Guldin, W., Riess, R., Pritzel, M., Streicher, M., & Kerriou, M. (1980). Comparative analysis of delayed alternation learning in cats, mice, and guinea pigs. *Animal Learning and Behavior*, 8(3), 457-464.
- Kiss, J., & Patel, J. A. (1992). Development of the cholinergic fibres innervating the cerebral cortex of the rat. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 10(2), 153-170.
- Kolb, B. (1984). Functions of the frontal cortex of the rat : a comparative review. *Brain Research Reviews*(8), 65-98.
- Kolb, B. (1990). Prefrontal cortex. In B. Kolb & R. Tees (Eds.), *The cerebral cortex of the rat Massachusetts: MIT PRESS*.
- Krnjevic, K. (1991). Significance of GABA in brain function. In G. Tunncliff & U. Raess (Eds.), *GABA Mechanisms in epilepsy* (pp. 47-88). New York: Wiley-Liss.
- Kryzhanovskii, N., Shandra, A., Makulkin, R., Godlevskii, L., & Moiseev, I. (1985). Effect of destruction of the hippocampus and caudate nucleus on development of epileptic activity associated with metrazol kindling. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.*, 100, 407-410.
- Kuriyama, K., Hirouchi, M., & Nakayasu, H. (1993). Structure and function of cerebral GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors. *Neuroscience Research*, 17, 91-99.
- Levey, A., Wainer, B., Mufson, E., & Mesulam, M. (1983). Co-localization of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase in the rat cerebrum. *Neuroscience*, 9(1), 9-22.
- Majchrzak, M., Brailowsky, S., & Will, B. (1992). Chronic infusion of GABA into the nucleus basalis magnocellularis or frontal cortex of rats: a behavioral and histological study. *Experimental Brain Research*, 88, 531-540.
- Markowitsch, H., Kessler, J., & Streicher, M. (1985). Cosequences of serial cortical, hippocampal, and thalamic lesions and different lengths of overtraining on the acquisition and retention of learning tasks. *Behavioral Neuroscience*, 99(2), 233-256.
- Markowitsch, H., Pritzel, M., Kessler, J., Guldin, W., & Freeman, R. J. (1980). Delayed-alternation performance after selective lesion within prefrontal cortex of the cat. *Behavioural Brain Research*(1), 67-91.
- Markowitsch, H., & Riess, R. (1981). Delayed-alternation performance after selective lesions of the medial and sulcal prefrontal cortex of the guinea pig. *Brain Behavior and Evolution*, 18, 96-104.

- Marshall, J., O dell, S., Navarrete, R., Rosenstein, A. (1990). Dopamine high-affinity transport site topography in rat brain: major differences between dorsal and ventral striatum. *Neuroscience*, 37, (1), 11-21.
- Martin, J. L., Blackstone, D. C., Haganir, L. R., & Price, L. D. (1993). The striatal mosaic in primates: striosomes and matrix are differentially enriched in ionotropic glutamate receptor subunits. *The Journal of Neuroscience*, 13(2), 782-792.
- Martin, L. M., & Rinvall, K. (1993). Regulation of gamma-aminobutyric acid sintesis in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 60(2), 395-407.
- Mcdonald, R. & Olsen, R. (1994). GABAA Receptors channels. *Annual Review of Neuroscience*, 17, 569-607.
- McGeorge, J. A., & Faull, M. L. R. (1989). The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*, 29(3), 503-537.
- McNamara, R., Skelton, R. (1991) Diazepam impairs acquisition but not performance in the morris water maze. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 38, 651-658.
- Meneses, S., Galicia, O., & Brailowsky, S. (1993). Chronic infusions of GABA into the medial prefrontal cortex induce spatial alternation deficits in aged rats. *Behavioural Brain Research*, 57(1), 1-7.
- Mogensen, J., Iversen, H., & Divac, I. (1987). Neostriatal lesions impaired rats delayed alternation performance in a T-maze but not in a two-key operant chamber. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*(47), 45-54.
- Nakagawa, Y., Iwasaki, T., Ishima, T., Kimura, K., (1993). Interaction between benzodiazepine and GABA-A receptors in state-dependent learning. *Life Sciences*. 52, 1935-1945.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*, 13(7).
- Pasantes, H., Sanchez, J., & Tapia, R. (1991). *Neurobiologia Celular* (Primera edición ed.). Mexico D.F.: Secretaria de Educación Pública Fondo de Cultura Económica.
- Patel, J., Ciofalo, V., Iorio, L. (1979). Bezodiazepine Blockade of passive avoidance task in mice: A state-dependent phenomenon. *Psychopharmacology*. 61, 25-28.

- Paul, S., & Purdy, R. (1992). Neuroactive steroids. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 6(March), 2311-2321.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (second ed.). San Diego California: Academic Press.
- Peinado, J., Gomez-Capilla, F., & Osorio, C. (1983). Putative amino acid neurotransmitters and the nucleus dorsomedialis thalamus-prefrontal cortex pathway in the rat. *Brain Research Bulletin*, 10, 421-424.
- Penny, G., Afsharpour, S., & Kitai, S. (1986). The glutamate decarboxylase-leucine enkephalin-methionine enkephalin- and substance p-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: evidence for partial population overlap. *Neuroscience*, 17(4), 1011-1045.
- Pisa, M., & Cyr, J. (1990). Regionally selective roles of the rat's striatum in modality-specific discrimination learning and forelimb reaching. *Behavioural Brain Research*, 37, 281-292.
- Prado-Alcalá, R., Cepeda, G., Verduzco, L., Jimenez, A., & Vargas-Ortega, E. (1984). Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. *Neuroscience Letters*, 51, 31-36.
- Prado-Alcalá, R., & Cobos-Zapiain, G. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Research*, 138, 190-196.
- Prado-Alcalá, R., & Cobos-Zapiain, G. (1979). Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a 'moving' engram. *Brain Research*, 172, 577-583.
- Puia, G., Vicini, S., Seeburg, P., & Costa, E. (1992). Different sites of action of neurosteroids and benzodiazepines on natural and recombinant GABA A receptors. In G. Biggio, A. Concas, & E. Costa (Eds.), *GABAergic Synaptic Transmission* (pp. 103-109). New York: Raven Press.
- Robbins, T., Muir, J., & Everitt, B. (1990). Effect of cholinergic manipulations on attentional functions in the rat. *European Behavioural Pharmacology. Soc. Abstr*, 181.
- Rosenkilde, E. (1983). Functions of the prefrontal cortex. *Acta Physiologica Scandinavica (suplemento 514)(junio)*, 7-58.
- Scatton, B. (1987). Excitatory amino acid and GABA influence on rat striatal cholinergic transmission. In M. Sandler (Eds.), *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia* (pp. 121-131). New York: Raven Press.

- Scheel-Kruger (1986). Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurologica Scandinavica*, 73 sup(107).
- Selemon, D. L. (1990). Connections of the basal ganglia in primates. *Trends in Neuroscience*, 13(7), C1-C4.
- Seeman, P., Grigoriadis, D. (1987). Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochemistry International*, 10(1), 1-25.
- Smith, D. A., & Bolam, P. J. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neuroscience*, 13(7).
- Steriade, M., Jones, E., LLinás, R. (1990). Intrinsic circuitry in the thalamus and cortex. In Steriade, M., Jones, E., LLinás, R. (Eds.), *Thalamic oscillations and signaling* (pp 69-114). New York: Neuroscience Research Foundation.
- Solis, H., Contreras, J. (1989). Modelos experimentales de epilepsia. In Feria, A., Martínez, D., Donnadieu, F. (Eds.), *Epilepsia* (pp 74-97). Mexico: Trillas.
- Tallaksen-Greene, J. S., Wiley, G. R., & Albin, L. R. (1992). Localization of striatal excitatory amino acid binding site subtypes to striatonigral projection neurons. *Brain Research*, 594, 165-170.
- Turski, L., Cavalheiro, E., Bortolotto, Z., Turski, C., Kleinrok, Z., & Turski, W. (1988). Dopamine-sensitive anticonvulsant site in the rat striatum. *The Journal of Neuroscience*, 8(11), 4027-4037.
- Vertes, P. R. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 313, 643-668.
- Walker, D., Gold, P. (1991). Effects of the novel NMDA antagonist, NPC 12626, on long-term potentiation, learning and memory. *Brain Research*, 549, 213-221.
- Wikmark, E., Divac, I., & Weiss, R. (1973). Retention of spatial delayed alternation in rats with lesions in the frontal lobes. *Brain Behavior and Evolution*, (8), 329-339.
- Zimmermann, M. (1993). El sistema sensorial somatovisceral. In Schmidt, R., Thews, G. (Eds.), *Fisiología Humana* (pp 212-239). Madrid: Interamericana-McGraw-Hill.