

1128/12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 29

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO EN SERIE Y EN PARALELO DURANTE LA CONSOLIDACION DE LA MEMORIA EN EL CAUDO-PUTAMEN, LA SUBSTANCIA NIGRA Y LA AMIGDALA

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS ( F I S I O L O G I A ) PRESENTA: RIGOBERTO SALADO CASTILLO

DIRECTOR DE TESIS: DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA



- SINODALES:
- DR. MANUEL SALAS ALVARADO
- DRA. MARIA MAGDALENA GIORDANO NOYOLA
- DR. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA
- DRA. ELVIRA GALARRAGA
- DR. FRANCISCO PELLICER GRAHAM
- DR. MIGUEL LUJÁN ESTRADA
- DR. MIGUEL ANGEL DIAZ DEL GUANTE

ESTESIS MEXICO, D. F.  
FALLA DE ORIGEN

1996

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION  
Subdivisión de Maestrías y Doctorados

Of. No. 066/EJG/MENK/X/96.

**DR. MAURICIO FORTES BESPROSVANI**  
Coordinador General de Estudios  
de Posgrado, U.N.A.M.  
Presente

At'n: Unidad de Registro e Información.

Informo a usted que el (la) C. RIGOBERTO SALADO CASTILLO  
aspirante al grado de DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS (FISIOLOGIA)  
con la tesis titulada "CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO EN SERIE Y EN PARALELO DURANTE  
LA CONSOLIDACION DE LA MEMORIA EN EL CAUDO-PUTAMEN, LA SUBSTANCIA NIGRA Y  
LA AMIGDALA"

será examinado (a) en el aula de exámenes de grado "Dr. Luis Castelazo Ayala" (Edificio de la Unidad de Posgrado, primer piso, costado sur de la Torre II de Humanidades) por el jurado constituido por los siguientes sinodales:

PRESIDENTE:	DR. MANUEL SALAS ALVARADO
SECRETARIO:	DRA. MARIA MAGDALENA GIORDANO NOYOLA
PRIMER VOCAL:	DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA (TUTOR)
SEGUNDO VOCAL:	DRA. ELVIRA GALARRAGA
TERCER VOCAL:	DR. FRANCISCO PELLICER GRAHAM
SUPLENTE:	DR. MIGUEL LUJAN ESTRADA
SUPLENTE:	DR. MIGUEL ANGEL DIAZ DEL CUANTE

En cumplimiento con los Artículos 18 y 19 del Capítulo I, Título II, del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la U.N.A.M.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cd. Universitaria, D. F., a 2 de octubre de 1996.

Vo. Bo.

DR. HUGO ARECHIGA U.  
Jefe de la División de Estudios  
de Posgrado e Investigación

Vo. Bo.

DR. ALEJANDRO CRAVIOTO QUINTANA  
Director de la Facultad  
de Medicina

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi reconocimiento a las siguientes instituciones por el apoyo que me brindaron para la realización del siguiente trabajo.

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria. Departamento de Fisiología, Facultad de medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México. (Proyecto IN-202094).

Programa de Apoyo a las Divisiones de Estudios de Posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México. (Proyecto 012323).

Facultades de Medicina y Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Universidad de Panamá.

Además quiere expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá por todo su valioso apoyo moral y humanitario, su asesoría académica y de investigación, su contribución incondicional en mi formación científica y sobre todo por enseñarme a investigar en libertad pero con responsabilidad.

A mis compañeros amigos del laboratorio, especialmente a la Dra. Gina Lorena Quirarte y el M.C. y M en C. Manuel Sánchez Alavez por toda su amistad y apoyo incondicional.

A la Sra. Alicia Mondragón y su competente personal administrativo por todo el apoyo recibido durante mi estancia en el Departamento de Fisiología.

Al Dr. René Drucker Colin, Jefe del Departamento de Fisiología y Coordinador del Programa de Maestrías y Doctorado en Ciencias Biomédicas por su esmerada inquietud en apoyar el quehacer académico y de investigación en el área de Fisiología.

Al Psic. Benito Ramírez, Jefe de la Unidad de Cómputo de la Facultad de Psicología por su valioso apoyo en el área de informática.

A mis compañeros del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá por toda esa esperanza interminable y valiosas demostraciones de aprecio.

A. Dr. Raúl Alvarado Calvillo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F., por su apoyo en los estudios pilotos para este trabajo.

A los señores Martha Cerrilla, Lidia Morales, Teresa Cortéz, Constantino Ramírez y Joaquín Mendoza por todo el apoyo técnico en sus respectivas áreas que me permitieron concluir esta tesis.

Muchas gracias.



## DEDICATORIA

A Jesús, mi gran maestro.

A la Familia Castillo-Sahona, especialmente a mi madre Lucinda Castillo Sahona por darme el milagro de la vida y el amor.

A mi esposa Iika Marilis por todos los recuerdos y olvidos que juntos hemos compartido con verdadero amor. A mis hijos Alfredo Didiel y Amarilis Del Carmen por todas sus inocencias y travesuras que han llenado mi vida de afecto y esperanzas.

A mis hermanos: Merardo Antonio, Oscar Dario, Mario Augusto y René Omar por todo el mutuo apoyo compartido con luchas y sacrificios.

A dos seres queridos que brillan en la eternidad, abuela Hortensia Sahona y tía Golla (In memoriam).

A mis sobrinos: René, Tenchy, Tony, Oliverio, Merardito y Belkys.

A mi abuela, tíos y primos.

A los señores Magdalena Castro, Pacífico De Gracia y familiares por el apoyo y la amistad.

A un gran amigo M.C. Ricardo Gutiérrez y familia .

A mi pintoresco pueblo, mi pequeño terruño: Las Guías.

A México y Panamá.

# INDICE

<b>RESUMEN</b>	1
<b>SUMMARY</b>	2
<b>CAPÍTULO I: Morfología, Bioquímica y Farmacología del Caudo-Putamen, la Substancia Negra y la Amígdala.</b>	
1.1. Caudo-Putamen	4
1.1.1. Organización del Neostriado en Módulos Denominados Estriosomas y Matriz	7
1.2. Substancia Negra	8
1.3. Interacciones Corteza-Ganglios Basales	8
1.4. Arquitectura Funcional de los Circuitos de los Ganglios Basales: Sustratos Neurales de Procesamiento en Paralelo	10
1.5. La Amígdala	12
1.5.1. Conexiones Anatómicas	12
1.5.2. Neurotransmisores en la Amígdala	14
1.5.3. Neurohistología y Neuroquímica de la Amígdala: Conexiones Intrínsecas y Extrínsecas de los Núcleos Amigdalinos	15
<b>CAPÍTULO II: Correlatos Psicofisiológicos de Modelos de Memoria de Corto y de Largo Plazo, Mediadas por Circuitos de Procesamiento en Serie y/o en Paralelo: Hipótesis Alternativas de Consolidación.</b>	
1.- Antecedentes Relevantes en el Estudio de la Memoria	19
2.- Evidencias que Apoyan un Modelo de Memoria de Largo Plazo Mediada por Circuitos de Procesamiento de la Información en Serie y en Paralelo con Participación del Caudo-Putamen.	22
2.1. La Acetilcolina Estriatal y la Memoria	23
2.2. La Acetilcolina Estriatal y el Sobreentrenamiento	25
2.3. La Neurotransmisión Estriatal y el Sobreentrenamiento	25
3.- Correlatos Neuroconductuales de Circuitos en Serie y en Paralelo Durante la Consolidación de la Memoria en Diversos Tipos de Aprendizaje	31
3.1. Mecanismos en Serie y en Paralelo Operan en el Procesamiento de la Memoria de Corto Plazo y la Memoria de Largo Plazo	33
3.1.1. Planteamientos Teóricos-Experimentales de un Modelo en Serie de la Memoria	33
3.1.2. Planteamientos Teóricos Experimentales de un Modelo en Paralelo de la Memoria	34

3.2. Estudios Morfofisiológicos y Neuropsicológicos	38
3.3. Estudios Neurobioquímicos y Neurofarmacológicos	44
3.4. Estudios Neurofisiológicos y Electrofisiológicos	47
3.5. Memorias en Paralelo	54
3.6. Participación Cortical en el Almacenamiento de la Memoria	59
3.6.1. Corteza Insular	60
3.6.2. Corteza Entorrinal	62
3.6.3. Nueva Hipótesis en la Búsqueda del Engrama	65
<b>CAPÍTULO III: Antecedentes para el Presente Trabajo Experimental</b>	
1.- Planteamiento del Problema	72
2.- Objetivo General	72
3.- Objetivos Particulares	73
<b>CAPÍTULO IV: Método y Resultados</b>	
1.- Material y Métodos Generales	76
1.1. Sujetos	76
1.2. Fármacos	76
1.3. Cirugía	77
1.4. Cámara de condicionamiento de evitación inhibitoria	78
1.5. Cámara de actividad locomotora	79
1.6. Histología	80
1.7. Análisis estadístico	80
2.- Experimentos y Resultados	82
Experimento 1	82
Experimento 2	92
Experimento 3	102
Experimento 4	118
Experimento 5	135
<b>CAPÍTULO V: Discusión General</b>	146
<b>CAPÍTULO VI: Conclusiones</b>	150
<b>CAPÍTULO VII: Referencias</b>	152
<b>APÉNDICE</b>	205

## RESUMEN

El procesamiento de la información mnémica es un fenómeno de múltiples niveles. El cerebro utiliza mecanismos moleculares, celulares, bioquímicos y fisiológicos para codificar atributos específicos en circuitos neuronales que determinan el engrama. También existen mecanismos de plasticidad neuronal que permiten la expresión de la memoria en casos de traumatismos cerebrales localizados o multifocales. Es de gran utilidad el análisis de estos mecanismos básicos, pero para comprender el contexto de estos cambios en el sistema nervioso y cómo determinan las alteraciones específicas de la memoria y la conducta, es necesario analizar el código representacional a nivel de circuitos cerebrales. Evidencias de gradientes de amnesia retrógrada sugieren que es probable la participación de circuitos en serie y en paralelo en el procesamiento de la memoria de corto y/o de largo plazo. Estos hallazgos constituyen la primera evidencia para proponer un estudio sistematizado sobre un modelo psicofisiológico de la consolidación de la memoria.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la participación funcional del caudoputamen (CP), la sustancia negra (SN) y la amígdala (AMI) durante la consolidación y reorganización de la memoria a través de circuitos de procesamiento de la información en serie y en paralelo, cuando se aplican estímulos de bajo, intermedio y alto reforzamiento en un entrenamiento de evitación inhibitoria.

Se realizaron 5 estudios aplicando lidocaína post entrenamiento en CP, SN o AMI. En los tres primeros experimentos se utilizaron intensidades de entrenamiento de 1.0, 2.0 ó 3.0 mA y la memoria de los sujetos fue probada a las 24 horas. En el cuarto experimento se compararon los sujetos intraestructuralmente en pruebas de retención en 4 sesiones para cada intensidad utilizada (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0 mA). En el quinto experimento se administró lidocaína bilateralmente y en forma simultánea en doble combinación de estructuras (CP y SN, CP y AMI o SN y AMI) en ratas sometidas a entrenamiento con 6.0 mA y probadas a las 24 horas.

Los resultados sugieren claramente que a bajas intensidades operan circuitos en serie (consolidación lábil), a intensidades intermedias existe un proceso de reorganización de la información y con altas intensidades ocurre un procesamiento de la información a través de circuitos en paralelo (consolidación fuerte). Estos resultados permiten explicar algunos gradientes de amnesia retrógrada experimental y los explorados clínicamente.

## SUMMARY

The processing of mnemonic information is a multi-level phenomenon. The brain uses molecular, cellular, biochemical and physiological mechanisms to codify specific attributes into neuronal circuits which determine the engram. There are also neuronal plasticity mechanisms that allow the expression of memory in cases of localized or multifocal brain trauma. It is useful to analyze these basic processes; in order to understand the context in which these changes take place in the nervous system, it is necessary to analyze the representational code at the level of brain circuitry. Evidence regarding retrograde amnesia gradients suggests the probable participation of serial and parallel circuits in the processing of short- and/or long-term memory. These findings provide the first evidence needed to present a systematized study of a psychophysiological model for memory consolidation.

The aim of the present study was to evaluate the functional participation of the caudate-putamen (CP), substantia nigra (SN) and amygdala (AMI) during memory consolidation and reorganization, through information processing circuits in series and in parallel, during training in an inhibitory avoidance paradigm using low, medium and high intensity stimuli.

Lidocaine was administered post-training into de CP, SN or AMI in all five experiments. The first three experiments were carried out using 1.0, 2.0 or 3.0 mA during training and all subjects were tested 24 hours later. In the fourth experiment subjects were compared within structures (CP and SN, CP and AMI, or SN and AMI) on four retention tests for each level of intensity used (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 or 6.0 mA). The last experiment involved simultaneous lidocaine administration into pairs of structures (CP and AMI, CP and SN, and AMI and SN). Subjects were trained with a 6.0 mA intensity and tested 24 hours later.

The results indicated that at low intensities serial circuits are operational (labile consolidation), at medium intensities reorganization of the information occurs, and with high intensities information processing takes place through parallel circuits (strong consolidation). These results allow us to explain experimental and clinical retrograde amnesia gradients.

## CAPITULO I

### MORFOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DEL CAUDO-PUTAMEN, LA SUBSTANCIA NEGRA Y LA AMÍGDALA.

Los ganglios basales están constituidos por un grupo de núcleos subcorticales interconectados que comprenden al telencéfalo, diencefalo y mesencéfalo (Albin, Young y Penney, 1989). Desde el punto de vista anatómico, como su nombre indica, incluye las estructuras situadas profundamente en los hemisferios cerebrales (el estriado, el globo pálido y la amígdala). El complejo estriato-palidal actúa conjuntamente con sus núcleos relacionados: El núcleo subtalámico (conectado recíprocamente con el globo pálido) y la sustancia negra (Graybiel, 1990).

El conjunto del putamen y el globo pálido se le llama núcleo lenticular, y del núcleo caudado con el núcleo lenticular se le denomina cuerpo estriado (Crosby, 1962). La terminología más común, es la que denomina neostriado o estriado al conjunto del núcleo caudado y el putamen, y paleostriado al globo pálido. Crosby (1962) y Truex et al. (1971), establecen que el término arquiestriado se reserva para el complejo nuclear amigdalino, al que no todos consideran un ganglio basal, ya que funcionalmente guarda relación con los sistemas olfatorio y límbico principalmente.

Se podría postular que de esta forma las áreas del cerebro relacionadas con la emoción y la motivación podrían influir sobre las funciones motoras del estriado (Smith y Bolam, 1990). Nauta et al., (1978) señala que existe una salida prominente desde el núcleo accumbens, la cual termina en la sustancia negra pars compacta. Posteriormente, esta vía fue confirmada a nivel estructural donde se demostró que las terminales de las neuronas en el núcleo accumbens forman contactos sinápticos simétricos sobre neuronas nigroestriatales específicas (Somogyi et al., 1981). Dado que el núcleo accumbens es parte del estriado límbico y recibe entradas desde el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, esta vía monosináptica provee una forma mediante la cual la información que pasa a través de las redes en el estriado límbico podría influir sobre la modulación dopaminérgica de la información que pasa a través de las redes en el estriado sensoriomotor más dorsal. Como ha sido señalado por Nauta y Domesick (1984), esta vía puede ser un eslabón entre las áreas del cerebro relacionadas con la "motivación y la emoción" y aquellas relacionadas con la conducta motora.

En esta revisión se hará una breve descripción de las grandes vías de los ganglios basales. La estructura eferente primaria de los ganglios basales es el estriado. En algunos mamíferos el estriado es una sola estructura, pero en muchos casos este consiste de dos porciones, el caudado medial y el putamen lateral dividido por fibras de la cápsula interna. Las principales vías eferentes de los ganglios basales son el globo pálido medial (interno) y la sustancia negra pars reticulata. En muchos mamíferos están separados por las fibras de los pedúnculos cerebrales, pero contienen

neuronas citológicamente parecidas (Yelnik, Francois, Percheron y Heyner, 1987). Similares al núcleo caudado y al putamen, el globo pálido medial y la sustancia negra pars reticulata se pueden considerar partes de un sistema neuronal único, separados por un tracto de materia blanca. En muchos mamíferos (felinos y roedores) el homólogo del globo pálido medial (interno) es el núcleo entopeduncular, el cual está inmerso en las fibras de los tractos corticofugos. También se ha demostrado que el globo pálido interno en primates está organizado en una forma diferente a su homólogo en la rata, el núcleo entopeduncular (Van der Kooy y Carter, 1981).

Las eferencias estriatales convergen en el globo pálido externo y el globo pálido interno y se continúan hacia la sustancia negra pars reticulata (Loopjuit y Van der Kooy, 1985). El globo pálido lateral da origen a una gran proyección hacia el núcleo subtalámico. Haber (1985) ha demostrado que el globo pálido externo proyecta débilmente al núcleo reticular, el cual proyecta también débilmente a otros núcleos talámicos pero no a la corteza.

El núcleo subtalámico, parecido al estriado, recibe una proyección topográficamente organizada de la corteza cerebral (Carpenter, 1981) y una entrada gabaérgica prominente desde el globo pálido externo y a su vez proyecta a ambos segmentos del globo pálido (Carpenter, Carleton, Keller y Conte, 1981). La proyección del núcleo subtalámico al globo pálido lateral puede ser una asa de retroalimentación negativa (Nauta y Cuenod, 1982). Este núcleo está también conectado recíprocamente con el núcleo pedúnculo pontino y envía fibras eferentes menos prominentes al estriado y a la sustancia negra (Parent, 1986). El estriado también proyecta a la sustancia negra pars compacta y a su vez recibe una proyección importante de esta estructura. El neurotransmisor clásico de las neuronas estriato-palidales y estriato-nigrales (pars reticulata) es el GABA (Parent, 1986). Sin embargo, las neuronas estriatales que terminan en el globo pálido externo también contienen encefalina, mientras que aquellas que terminan en el globo pálido interno están enriquecidas con sustancia P (Parent, 1990).

Recientemente se ha demostrado que las proyecciones del núcleo subtalámico son excitadoras, posiblemente glutamatérgicas (Smith y Parent, 1988). El neurotransmisor de las neuronas de la sustancia negra pars compacta es la dopamina y estas neuronas nigro-estriatales proyectan a los territorios estriatales asociativos (cabeza del núcleo caudado) o al sensoriomotor (dos tercios caudales del putamen) (Parent, Mackey y De Bellefeuille, 1983).

## 1.1. CAUDO-PUTAMEN.

Ramón y Cajal (1911) describió la histología del cuerpo estriado del hombre, visto con el método de Nissl: numerosas células pequeñas (8-10  $\mu\text{m}$ ), esféricas o

poligonales, con escaso y pobre citoplasma coloreado; células largas con pocos gránulos cromáticos; y raras neuronas gigantes, de forma estrellada con un núcleo largo y el citoplasma ocupado con gránulos cromáticos.

De acuerdo con la nomenclatura usada actualmente, las últimas observaciones hechas sobre las neuronas intrínsecas del neostriado las permite clasificar en: neurona espinosa tipo I (mediana I), neurona espinosa tipo II (mediana II), neurona no espinosa tipo I, neurona no espinosa tipo II (grande I), neurona no espinosa tipo III (mediana III) y la célula neurogliforme (pequeña) (DiFiglia et al., 1976).

El estriado contiene un pequeño número de interneuronas. Las interneuronas estriatales pueden ser clasificadas por identificación histoquímica o inmunohistoquímica del neurotransmisor o neuropéptido contenido en estas interneuronas. Se han descrito interneuronas gabaérgicas no espinosas, las cuales tienen un gran campo axonal (Bolam, Powell, Wu y Smith, 1985), y las interneuronas estriatales (neuronas grandes no espinosas) que contienen colina acetiltransferasa (DiFiglia, 1987). Otros grupos de interneuronas contienen tanto somatostatina y neuropéptido Y (Vincent y Johansson, 1983).

El estriado (núcleo caudado y putamen) está compuesto principalmente de neuronas de proyección (Grofova, 1979). Estudios en ratas sugieren que las neuronas estriatales dan origen a extensas proyecciones colaterales hacia ambos segmentos del globo pálido y la sustancia negra pars reticulata (Loopjuit y Van der Kooy, 1985).

Estudios ultraestructurales han señalado que las neuronas estriato-nigrales hacen contactos sinápticos sobre neuronas nigrotalámicas, nigrotectales, nigrotegmentales y nigroestriatales y sobre las neuronas dopaminérgicas nigrales. Las neuronas estriato-palidales terminan sobre neuronas pálido nigrales, mientras que las neuronas estriato entopedunculares proyectan sobre las neuronas entopedúnculo talámicas. Finalmente, las neuronas en la parte estriatal del tubérculo olfatorio se ha demostrado que forman contactos sinápticos con las neuronas en el pálido-ventral que proyecta al tálamo (para una revisión más detallada ver Bolam y Smith, 1990) y la representación múltiple estriatal en la sustancia negra de primates (Parent y Hazrati, 1994).

Desde el punto de vista histológico todas las aferencias desde el exterior al estriado terminan en las partes más distales del árbol dendrítico y en particular sobre las espinas dendríticas, mientras que las aferencias provenientes de interneuronas (probablemente otras neuronas espinosas medianas) que contienen sustancia P y GABA, terminan en las partes proximales del espacio dendrítico y sobre el cuerpo celular. Las aferencias desde las grandes interneuronas colinérgicas terminan en la porción intermedia (Smith y Bolam, 1990).

No hay evidencia directa por marcación anterógrada desde la sustancia negra o el área tegmental ventral sobre las neuronas a las cuales proyectan esas aferencias



mesencefálicas en el estriado. Sin embargo, los anticuerpos contra la tirosina-hidroxilasa revelan botones catecolaminérgicos, los cuales dan fuertes evidencias de que tales entradas terminan extensamente sobre neuronas espinosas de tamaño mediano (estriato-nigrales) en la rata (Smith y Bolam, 1990). Una de las principales funciones de la dopamina en el estriado es regular el flujo de información de las neuronas que terminan en contactos asimétricos sobre las mismas espinas dendríticas. Se ha demostrado que tales terminales se originan en áreas corticales, incluyendo la neocorteza y el hipocampo (Freund et al., 1984). Actualmente, se postula inclusive una interacción glutamatérgica/aspartatérgica corticoestriatal y monoaminérgica en los ganglios basales con fuertes implicaciones en la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson (Carlsson y Carlsson, 1990).

Se puede concluir que el circuito estriatal incluye probablemente neuronas espinosas de tamaño mediano (con alta densidad de espinas) que proyectan desde el estriado y que reciben aferencias sobre sus espinas dendríticas desde la corteza y aferencias sobre los espacios y espinas dendríticas distales desde terminales dopaminérgicas. También existe una segunda clase de neuronas espinosas de tamaño mediano con muy baja densidad de espinas (Pasik et al., 1979) que puede formar parte de otro circuito; este tipo de neuronas recibe aferencias sobre sus espacios dendríticos desde el núcleo parafascicular del tálamo y puede también ser una neurona de proyección y recibir aferencias dopaminérgicas.

El núcleo subtalámico recibe aferencias excitatorias desde la corteza premotora y motora (Hartmann-Von Monakow, Akert y Kunzle, 1978). El estriado puede recibir una entrada cortical indirecta a través de los núcleos intralaminares talámicos, especialmente el núcleo centromediano-parafascicular (Parent, Mackey y De Bellefeuille, 1983) el cual da origen a las aferentes estriatales. Como el núcleo centromediano-parafascicular también recibe entradas del globo pálido medial y la sustancia negra pars reticulata, se ha propuesto su inclusión en los ganglios basales (Francois, Percheron, Yelnik y Tande, 1989).

Otras aferentes estriatales incluyen a las fibras dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (Moore, Bhatnagar y Heller, 1971) y las fibras aferentes serotoninérgicas desde el núcleo del rafo dorsal (Parent, Mackey y De Bellefeuille, 1983). La salida de información de los ganglios basales se proyecta a muchas regiones de las cuales las más importantes son el núcleo talámico dorsomedial y el complejo ventral (núcleos talámicos ventral-anterior y ventral-lateral) (Carpenter, 1981). Esos núcleos talámicos proyectan a la corteza prefrontal y a las áreas que reciben aferencias del globo pálido medial y la sustancia negra pars reticulata que tienen proyecciones masivas al área motora suplementaria. Las proyecciones tálamo-corticales parecen ser excitatorias (Araki y Endo, 1976). Colaterales de las neuronas que proyectan a los núcleos dorsomedial y ventral anterior y ventral lateral también proyectan al núcleo centromediano-parafascicular del tálamo (Parent, 1986). Las proyecciones descendentes son menos prominentes, pero tanto el globo pálido medial

y la sustancia negra pars reticulata proyectan al tegmento mesencefálico (Parent, 1986). El globo pálido medial también proyecta sobre la habénula lateral, mientras que la sustancia negra pars reticulata lo hace en los colículos superiores (Parent, 1986; Parent, Mackey y De Bellefeuille, 1983) el tálamo y el núcleo pedúnculo pontino (Parent, Mackey y De Bellefeuille, 1983).

En resumen, el estriado es la estructura más grande de los ganglios basales. Este recibe proyecciones masivas desde la corteza cerebral, el tálamo y la sustancia negra pars compacta y las menos prominente desde el núcleo del rafé dorsal y el núcleo tegmental pedúnculo pontino. En cambio, el estriado proyecta masivamente únicamente al globo pálido y la sustancia negra. Histológicamente el estriado está compuesto de un gran número de neuronas de proyección medianas espinosas y un pequeño número de interneuronas de tamaño grande y mediano (Carpenter, 1981; Parent, 1986).

#### 1.1.1. ORGANIZACIÓN DEL NEOESTRIADO EN MÓDULOS DENOMINADOS ESTRIOSOMAS Y MATRIZ

A través de una variedad de técnicas Graybiel (1984) y Goldman y Nauta (1977) encontraron que las entradas al estriado desde la corteza y el tálamo terminan en parches o módulos que parecen ser análogos al arreglo en columnas de la corteza cerebral. Esos módulos se han identificado por la distribución en parches de marcadores para varios transmisores y neuropéptidos, incluyendo dopamina, encefalina y sustancia P. Los más pequeños de esos compartimentos especializados neuroquímicamente son llamados estriosomas. Estos a su vez están incluidos en un compartimento mayor denominado la matriz. La mayoría de las proyecciones corticales al estriado relacionadas con la sensación y el movimiento terminan en el compartimento de matriz. Este compartimento proyecta al globo pálido y la sustancia negra pars reticulata y se piensa que regula información crítica para la conducta motora y cognitiva. Las proyecciones límbicas terminan en los estriosomas, los cuales proyectan a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. De esta manera el compartimento del estriosoma puede modular la vía dopaminérgica.

El control de las neuronas nigroestriatales por el núcleo accumbens podría ser un ejemplo de un tipo más general de control ejercido por las neuronas estriato-nigrales que terminan sobre las neuronas dopaminérgicas. La proyección estriato-nigral originada en los estriosomas (Graybiel, 1990) inerva preferencialmente la pars compacta (Gerfen, 1985): las neuronas espinosas de tamaño mediano de los estriosomas, las cuales contienen una taquinina como también GABA (Izzo et al., 1987), podrían terminar preferencialmente sobre neuronas nigroestriatales, mientras que las neuronas estriato nigrales de la matriz que contienen dinorfina terminan principalmente sobre las neuronas eferentes en la pars reticulata.

## 1.2. SUBSTANCIA NEGRA.

La sustancia negra debe su nombre a la coloración oscura que le da la melanina de sus neuronas (Noback y Demarest, 1975) y constituye un grupo de células localizadas en el mesencéfalo. Comprende una parte rica en células, denominada compacta y una parte pobre en células, llamada reticulata (Fallon y Loughlin, 1985).

La sustancia negra compacta tiene la forma de un casquete que recubre la porción dorsomedial de la sustancia negra reticulata y contiene los somas de las neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas. Sus principales eferencias son la vía nigro-estriatal (Fallon y Loughlin, 1985) y la vía nigro-subtalámica (Romansky et al., 1979; Meibach y Katzman, 1979; Mintz et al., 1986; Alexander y Crutcher, 1990). Otra salida (dendritas) es hacia la parte reticulata, cuya probable función sería modular la actividad GABAérgica en este sitio (Dray, 1978; Scheel-Kruger, 1986; Aceves et al., 1992).

La sustancia negra reticulata tiene la forma de un ovoide con una porción ventromedial que contiene neuronas pequeñas y una porción dorsolateral con neuronas medianas y grandes agrupadas en racimos (Fallon y Loughlin, 1985). Sus principales aferencias son las neuronas GABAérgicas que provienen del caudo-putamen (Mottles et al., 1988; Albin et al., 1989; Alexander y Crutcher, 1990; Pickel y Chan, 1990) que ejercen una acción inhibitoria sobre las neuronas de la sustancia negra reticulata (Kilpatrick et al., 1980) y las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico (Nauta y Cole, 1979; Carpenter et al., 1981; Kita y Kitai, 1987; Parent y Smith, 1987) con efecto excitatorio sobre estas neuronas (Nakanishi et al., 1987; Robledo y Féger, 1990). Otra aferencia son las terminales serotoninérgicas que provienen del núcleo del raqué (Dray, 1981; Parent et al., 1983; Sandyk y Fisher, 1988). Las principales eferencias de la sustancia negra reticulata son al tálamo, al colículo y a la formación reticular (Anderson y Yoshida, 1977; Albin et al., 1989b; Alexander y Crutcher, 1990).

## 1.3. INTERACCIONES CORTEZA-GANGLIOS BASALES

De las varias aferentes estriatales, las que provienen de la corteza son, con mucho las más prominentes. La gran importancia de ellas radica en que le imprimen al estriado un patrón de regionalización funcional que es mantenido a través de los ganglios basales, ya que muchas áreas corticales proyectan topográficamente al estriado. En monos la corteza sensoriomotora proyecta masivamente con una

representación somatotópica de la pierna, el brazo y la cara que aparece en forma de bandas ordenadas oblicuamente (Künzle, 1975). En cambio las áreas asociativas de las cortezas prefrontal, temporal, parietal y del cíngulo proyectan principalmente al núcleo caudado (Selemon y Goldman-Rakic, 1985). Finalmente, las aferencias desde las áreas corticales límbicas y paralímbicas, como también de la amígdala y el hipocampo, terminan principalmente en la parte ventral del estriado, incluyendo al núcleo accumbens, las capas profundas del tubérculo olfatorio y la parte ventral del núcleo caudado y el putamen (Haber, Lynd, Klein y Groenewegen, 1990). Sobre la base de esta proyección el estriado puede ser subdividido en territorios sensoriomotores, asociativos y límbicos (Parent, 1990).

Se cree que las aferencias provenientes de la corteza cerebral, sean glutamatérgicas (Carlsson y Carlsson, 1990) y desde el tálamo a la corteza glutamatérgicas-aspartatérgicas (excitadoras uniformemente) (Carlsson y Carlsson, 1990). Este arreglo, considerado en términos convencionales, significa que la conducción excitatoria desde la corteza desinhibe el tálamo y el tallo cerebral. Como se piensa que las conexiones tálamo corticales excitan la corteza, el resultado final de la actividad del circuito corteza-ganglios basales-tálamo-corteza podría ser la excitación final de la corteza (Graybiel, 1990).

Finalmente, la evidencia disponible sugiere que hay por lo menos cinco de esos circuitos ganglios basales-tálamo-corticales, los cuales, mientras se organizan en paralelo, permanecen grandemente segregados uno del otro, tanto estructural como funcionalmente (Alexander, De Long y Strick, 1986). Se estima que cada uno de estos circuitos está relacionado con diferentes regiones (frecuentemente contiguos) de los ganglios basales y del tálamo y la salida de cada uno parece llegar a una región diferente del lóbulo frontal (Alexander y Crutcher, 1990). El circuito motor está enfocado sobre los campos motores precentrales, el circuito oculomotor sobre los campos oculares suplementarios y frontales, y los dos circuitos pre frontales sobre la corteza orbitofrontal medial y del cíngulo anterior. De acuerdo a esta visión más reciente, los ganglios basales son capaces de una participación múltiple en un número de funciones (incluyendo la regulación músculo esquelética, oculomotoras, cognitivas y límbicas) debido a la estructura en paralelo de los circuitos individuales de los ganglios basales-tálamo-corteza.

Existen hallazgos que sugieren algún grado de procesamiento serial en el circuito ganglios basales-tálamo-corteza y sugieren la posibilidad de que mucha actividad motora en esos circuitos puede ser iniciada a niveles corticales. Por la duración de las salvas de descargas relacionadas con el movimiento hay esencialmente una superposición temporal completa de actividad en los estadios corticales y subcorticales de los circuitos, sugiriendo que mucho del procesamiento motor ocurre simultáneamente, pudiendo ser en paralelo, en esos diferentes relevos (Crutcher y Alexander, en prensa).

#### 1.4. ARQUITECTURA FUNCIONAL DE LOS CIRCUITOS DE LOS GANGLIOS BASALES: SUSTRATOS NEURALES DE PROCESAMIENTO EN PARALELO.

El arreglo básico en paralelo de los múltiples circuitos cortico-estriato-nigro-tálamo-corticales que conectan los ganglios basales con la corteza ha ganado extensa aceptación (Parent, 1990; Alexander y Crutcher, 1990; De Long 1990), dando lugar al concepto moderno de circuitos de procesamiento en paralelo en los ganglios basales (Fig. 1).

Los nuevos modelos funcionales de circuitos en los ganglios basales han señalado que existe un extenso espectro de trastornos motores asociados con la pérdida de la integridad anatómica o bioquímica de los ganglios basales (De Long, 1990).

Un gran avance de cómo la disfunción de los ganglios basales puede llevar, ya sea a estados hiperkinéticos característicos como la enfermedad de Huntington o a la akinesia que se presenta en la enfermedad de Parkinson, viene del conocimiento de que hay dos vías que regulan las influencias estriatales sobre la actividad de las neuronas tálamo-corticales: la vía más directa involucra las sinapsis inhibitorias secuenciales en el segmento interno del globo pálido-substancia negra pars reticulata y núcleos de relevos talámicos, mientras que una ruta indirecta a través del globo pálido externo y núcleo subtalámico facilita la supresión tónica del globo pálido interno-substancia negra pars reticulata sobre la actividad talámica (Alexander y Crutcher, 1990). De esta forma las vías directa e indirecta tienen efectos opuestos sobre la actividad talámica, la primera tiende a facilitar la conducta motora y la última tiende a amortiguar este efecto. Recientes hallazgos inmunohistoquímicos han demostrado que en la enfermedad de Huntington puede haber una pérdida selectiva de la proyección estriatal encefalinérgica al globo pálido externo y ha llevado a la especulación de que la alteración de esta vía da como resultado un aumento espontáneo del movimiento involuntario. Esta hipótesis es apoyada por la observación clínica de que los movimientos hemibalísticos, involuntarios, están correlacionados con lesiones del núcleo subtalámico. En cambio, la actividad de las neuronas estriatales que proyectan al globo pálido externo parece estar incrementada en pacientes con enfermedad de Parkinson y en los monos tratados con MPTP y a la vez la salida estriatal al globo pálido interno-substancia negra pars reticulata está disminuida (De Long, 1990). Aunque opuesta en sus signos, ambos cambios en la actividad de las eferentes estriatales aumenta el disparo de las neuronas en el globo pálido interno-substancia negra pars reticulata y resulta finalmente en una disminución de la facilitación tálamo-cortical.

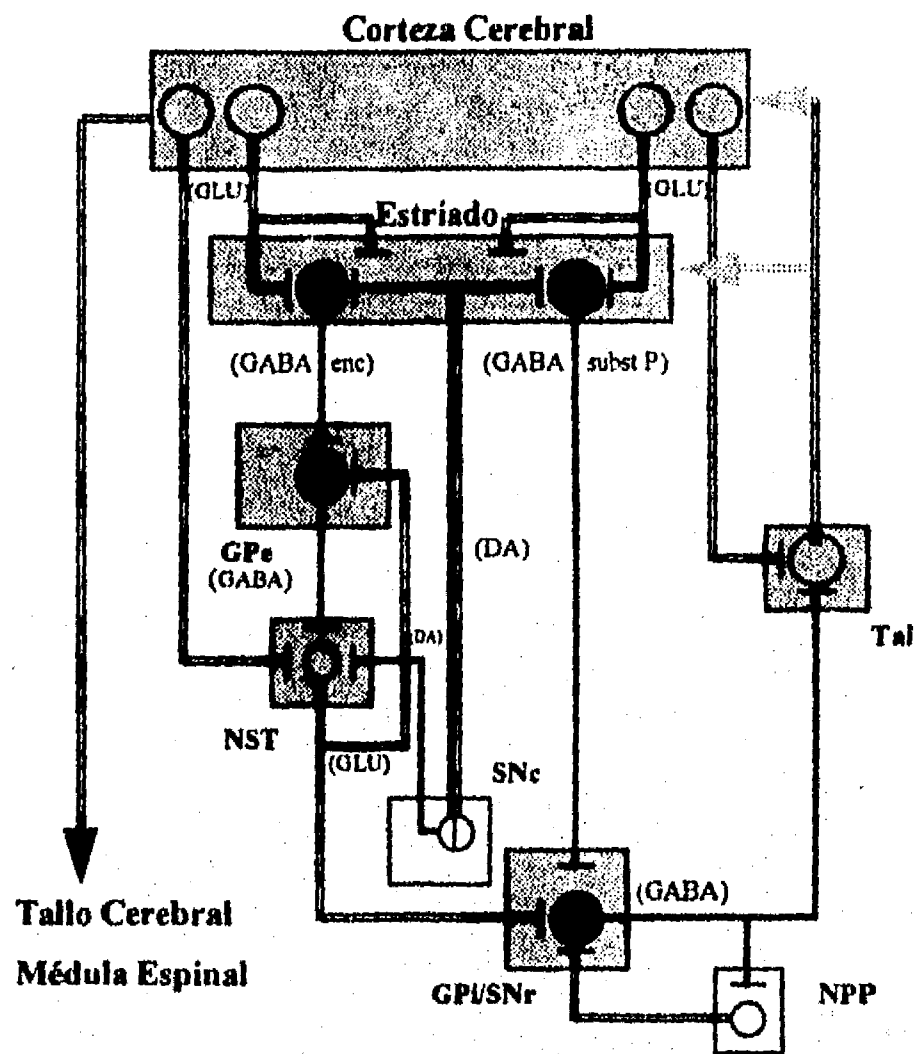


Figura 1.- Organización funcional de los ganglios basales. Representación esquemática de los circuitos neuronales y neurotransmisores de los ganglios basales, indicando las vías "directa" e "indirecta" que van del estriado o caudo-putamen a los núcleos de salida de los ganglios basales (GPI/SNr). Las neuronas inhibitorias se muestran en negro y las excitatorias en blanco. Abreviaturas DA, dopamina; enc, encefalina; GABA, ácido y aminobutírico; GLU, ácido glutámico; GPi, globo pálido interno; GPe, globo pálido externo; NEP, núcleo entopeduncular; NPP, núcleo del pedúnculo pontino; NST, núcleo subtalámico; subst P, substancia P; Tal, tálamo; (figura tomada de Alexander y Crutcher, 1990)

## 1.5. AMÍGDALA

Investigaciones realizadas en los últimos 40 años han señalado a la amígdala como el eje central de la red emocional del cerebro (LeDoux, 1992; Halgren, 1992). Después de la observación de Klüver y Bucy (1937) de que el daño del lóbulo temporal en monos producía una variedad de trastornos emocionales, Weiskrantz (1956) demostró que el daño exclusivo a la amígdala también podría producir el síndrome. Aunque la amígdala es una estructura involucrada en la emoción (Panksepp, 1982) también se ha demostrado que participa en funciones mentales y de memoria (Aggleton, 1992). Hay suficientes evidencias de que la amígdala participa en los procesos de memoria mediados afectivamente (LeDoux, 1992).

En la antigua nomenclatura anatómica, se subdividió a la amígdala en el área basolateral y los grupos corticomediales. Recientemente es estudiada en forma más compleja, ya que se subdivide en alrededor de 10 o más subáreas cada una de las cuales tiene sus propias subdivisiones y conjunto de proyecciones aferentes y eferentes (DeOlmos, Alheid y Beltramino, 1985).

En este resumen se hará una comparación de la neuroanatomía de la amígdala en la rata, el gato y el mono, ya que son las especies más frecuentemente estudiadas (Sarter y Markowitsch, 1985). Debido a que no hay una relación estrecha desde el punto de vista filogenético entre esas especies, es necesaria la comparación ya que ayuda en la evaluación de las diferencias neuroconductuales obtenidas después de manipulaciones en la amígdala (Sarter y Markowitsch, 1985). Si existen tales evidencias pueden ser posiblemente debidas a los diferentes niveles de encefalización, lo cual podría llevar a apoyar la teoría sobre la participación de la amígdala en el aprendizaje y la memoria (Fig. 2).

**1.5.1. CONEXIONES ANATÓMICAS:** En la rata, la amígdala está interconectada recíprocamente con áreas corticales prefrontales (Ottersen, 1982; Sarter y Markowitsch, 1983). Las eferencias amigdalinas surgen principalmente en el núcleo amigdalino basolateral y lateral.

El núcleo amigdalino lateral de la rata inerva la corteza perirrinal y el área insular agranular posterior, además de las áreas corticales prefrontales (Krettek y Price, 1977b). Además, los núcleos basolateral y lateral se han observado que son las principales áreas amigdalinas para las conexiones corticales y las eferencias de los núcleos amigdalinos corticales los cuales terminan principalmente en el área infralímbica, el área insular agranular ventro-lateral, el área agranular posterior y el área perirrinal se han interpretado que representan principalmente una vía olfatoria (Krettek y Price, 1977b). Para completar el cuadro de las conexiones amígdalo-corticales se podría señalar que el núcleo lateral también proyecta al área entorrinal ventral y al núcleo basolateral posterior al subiculum ventral y parasubiculum (Krettek y Price, 1977b).

Todas las subdivisiones de la amígdala reciben proyecciones insulares como también proyecciones insulares agranulares posteriores y el área agranular ventral a su vez proyecta adicionalmente al núcleo amigdalino cortical anterior, central y basolateral. Mientras que la corteza prepiriforme conecta completamente con la amígdala, excepto el núcleo medial, las eferentes entorrinales terminan únicamente en los núcleos amigdalino basolateral y lateral. La convexidad inferior está inervada por el núcleo amigdalino basal accesorio, basolateral y basomedial. Las conexiones amígdala-corteza frontal se ha observado que también están recíprocamente organizadas en el mono (Aggleton, Burton y Passingham, 1980).

Las eferencias amigdalinas a las áreas del lóbulo temporal han sido muy poco estudiadas (Price, 1981); pero en una serie de investigaciones se ha dado información detallada de la inervación amigdalina desde el lóbulo temporal (Turner, 1981).

Es sorprendente que en el mono, contrario al gato (Avendaño, Price y Amaral, 1983), la amígdala no proyecta a la corteza motora. La corteza insular del mono tiene conexiones recíprocas con casi todos los núcleos amigdalinos y por consiguiente está organizada en una forma más difusa en el mono que en la rata y el gato (Mufson, Mesulam y Pandya, 1981).

**CONEXIONES CON EL TÁLAMO:** Utilizando la técnica autorradiográfica Krettek y Price (1977b) encontraron que las dos divisiones del núcleo amigdalino basolateral de la rata proyectan al segmento medial del núcleo talámico dorsomedial.

Además los núcleos talámicos; dorsomedial, paraventricular y parataenial proyectan a la amígdala de la rata y el gato. La porción "centromedial" de la amígdala (Ottersen y Ben-Ari, 1979) recibe fibras talámicas ventromediales basales y del cuerpo geniculado medial. Finalmente, el núcleo parafascicular inerva el núcleo amigdalino central en ratas y gatos.

En ratas (West, Jackson y Benjamín, 1979), gatos (Russchen, 1982) y monos (Mehler, 1980) todavía es materia de debate la proyección desde el núcleo dorsomedial del tálamo a la amígdala.

**CONEXIONES CON EL HIPOTÁLAMO:** Las proyecciones amigdalinas a las regiones del hipotálamo se encuentran extensamente distribuidas tanto en ratas y gatos, aunque no surgen en el núcleo amigdalino lateral, pero desde el núcleo amigdalino basolateral proyectan escasamente al hipotálamo lateral (Krettek y Price, 1978). El núcleo basal de la amígdala proyecta al área preóptica y al hipotálamo lateral (Mc Bridge y Sutin, 1977). Una débil proyección se ha demostrado que existe entre los núcleos amigdalinos central, medial, basomedial y cortical y el hipotálamo ventromedial y lateral y el núcleo premamilar.



Las proyecciones hipotalámicas a la amígdala terminan principalmente en el núcleo central y medial. El núcleo amigdalino basolateral está escasamente innervado por el hipotálamo ventromedial y lateral (Ottersen, 1980; Russchen, 1982).

En las ratas, gatos y monos los núcleos amigdalinos central y medial, están conectadas con regiones hipotalámicas (Sarter y Markowitsch, 1985).

**CONEXIONES AMIGDALINAS-HIPOCAMPALES:** Debido al hallazgo de déficit cognitivo después de lesiones combinadas de la amígdala-hipocampo en primates (Mishkin, 1978; Scoville y Milner, 1957), se ha discutido la posibilidad de conexiones anatómicas entre esas estructuras. La mayoría de los estudios que se han hecho en las ratas, gatos y monos están de acuerdo en que no hay conexiones amigdalinas con el hipocampo propiamente, sino más bien con las subdivisiones subicular y parasubicular (Krettek y Price, 1977b; Price, 1981)

**RESUMEN DE OTRAS CONEXIONES AMIGDALINAS:** Existen evidencias adicionales de conexiones amigdalinas con el estriado (Kelley, Domesick y Nauta, 1982; Meibach y Katzman, 1981), el cerebro anterior basal (Mehler, 1980; Ottersen, 1980; Russchen, 1982) y el tallo cerebral (Krettek y Price, 1978; Terrenceberry y Neafsey, 1983).

Actualmente se sabe que el núcleo amigdalino central tiene las conexiones más difundidas y fortalecidas con áreas del tallo cerebral respecto a otros núcleos amigdalinos. Esas conexiones están organizadas recíprocamente (Ottersen, 1981) y vinculadas a las siguientes estructuras: el núcleo basal de Meynert, la sustancia innominata, los núcleos del miembro horizontal de la Banda Diagonal de Broca, la stria terminalis, el área tegmental ventral, la sustancia negra, rafe dorsal, el locus coeruleus, el puente dorsal, el núcleo parabraquial (las cuales son áreas del tallo cerebral generalmente conectada en forma más débil con la amígdala) la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago. Algunas de esas estructuras están conectadas con el núcleo amigdalino medial y el área tegmental ventral. Mientras que la sustancia innominata está conectada con todos los núcleos amigdalinos, el pálido ventral, el putamen y el estriado ventral están conectados solamente con el núcleo amigdalino basomedial y basolateral (Sarter y Markowitsch, 1985).

**1.5.2. NEUROTRANSMISORES EN LA AMÍGDALA:** Se presentará una breve revisión de los neurotransmisores en la amígdala, sin tomar en cuenta si la acción de estos compuestos químicos es neurotransmisora o neuromoduladora.

La mayor fuente de innervación colinérgica a la amígdala se ha localizado en el área preóptica lateral. Es importante señalar además que no todas las aferencias amigdalinas desde el cerebro anterior basal son colinérgicas (Fibiger, 1982).

Con excepción de la serotonina, la cual se ha visto que está distribuida escasamente en la amígdala (Fallon, 1981) las monoaminas y sus enzimas se encuentran altamente concentradas en los núcleos amigdalinos (Fallon, 1981, Farley y Hornykiewicz, 1977). Las aferencias noradrenérgicas se originan principalmente en el locus coeruleus (Fallon, Koziell y Moore, 1978) y el grupo tegmental lateral (Fallon, 1981). La inervación dopaminérgica surge en el área tegmental ventral (de Tsai) y la sustancia negra pars compacta (Fallon et al., 1978; Meibach y Katzman, 1981). Finalmente las fibras desde el núcleo del rafé-pontino mesencefálico regulan la neurotransmisión serotoninérgica a la amígdala (Parent, Descarries y Beaudet, 1981).

Hay algunas evidencias que sugieren la existencia de un componente eferente amigdalino gabaérgico que se proyecta en la stria terminalis y se origina exclusivamente en el núcleo amigdalino central (Le Gal La Salle, Paxinos, Emson y Ben-Ari, 1978). En la amígdala, las más altas concentraciones de receptores a opiáceos, opioides endógenos y algunos péptidos adicionales y esteroides se han encontrado en el núcleo central y medial (Michael y Ress, 1982).

Otras sustancias que se han encontrado en la amígdala, son la sustancia P (Ljungdahl, Hökfelt y Nilsson, 1978), la colecistocinina (Zarbin, Innis, Wamsley, Snyder y Kuhar, 1983), las encefalinas (Eide, Hökfelt, Johansson y Terenius, 1976), el polipéptido vasoactivo intestinal (Loren et al., 1980), y la somatostatina (Roberts, Woodhams, Polak y Crow, 1982).

La evidencia de otros neuropéptidos en la amígdala (angiotensina, hormona liberadora de hormona luteinizante, vasopresina y oxitocina) es muy escasa (Shiosaka et al., 1983).

**1.5.3. NEUROHISTOLOGÍA Y NEUROQUÍMICA DE LA AMÍGDALA: CONEXIONES INTRÍNSECAS Y EXTRÍNSECAS DE LOS NÚCLEOS AMIGDALINOS.** El complejo basolateral (consiste del núcleo lateral, basolateral y medial) contiene dos tipos básicos de neuronas (McDonald, 1984): neuronas piramidales con espinas densas grandes, que contienen glutamato y conllevan las proyecciones extrínsecas al complejo y células no piramidales, con pocas espinas, que contienen GABA, colina acetiltransferasa y neuropéptidos y muchas de las cuales se propone que sean neuronas de circuitos locales, aunque algunas proyectan al tálamo.

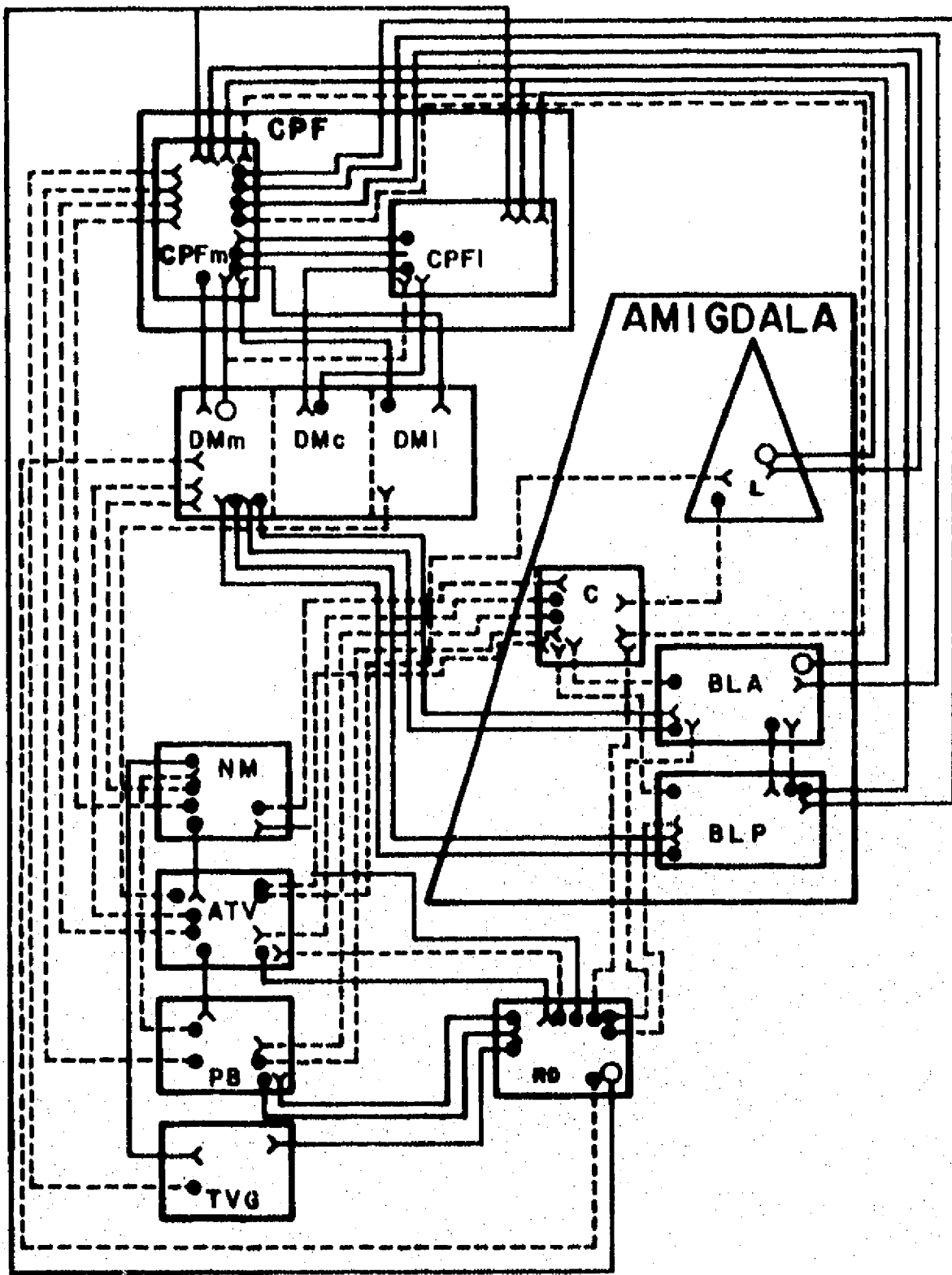
Hay 4 grandes eferencias desde el complejo basolateral que surgen desde las neuronas piramidales del núcleo basolateral: proyecciones recíprocas hacia la corteza incluyendo la corteza frontal y proyecciones unidireccionales al caudo-putamen ventral, el núcleo accumbens y el núcleo amigdalino central (McDonald, 1991).

El núcleo central está organizado de una manera similar en los sistemas estriato-palidal dorsal y ventral. El núcleo central lateral contiene principalmente neuronas espinosas densas de tamaño mediano, muchas de las cuales tienen GABA

como su neurotransmisor (Sun y Cassell, 1993) y contienen una variedad de neuropéptidos (Cassell y Gray, 1989). Otras similitudes con el caudo-putamen y el núcleo accumbens es la inervación dopaminérgica débil al núcleo central lateral (Freedman y Cassell, 1994) una entrada cortical directa a las neuronas gabaérgicas (Sun, Yi y Cassell, 1994) y las proyecciones de esas neuronas sobre las grandes neuronas eferentes, con pocas espinas, del núcleo central medial (Sun, Yi y Cassell, 1994). Las neuronas del núcleo central medial contienen una variedad de neuropéptidos (Gray, 1989) y en algunos casos glutamato (Takayama y Miura, 1991) y proyectan a una variedad de regiones del tallo cerebral capaces de influir o iniciar componentes autonómicos o somáticos de la reacción de miedo (Davis, Rainnie y Cassell, 1994).

Basado en estudios anatómicos y registros electrofisiológicos se puede plantear que el circuito amigdalino intrínseco básico está involucrado potencialmente en asociaciones condicionadas entre el estímulo aversivo y el estímulo neutral. En general los tratamientos que aumentan la excitabilidad de las neuronas eferentes del núcleo basolateral (disminuyendo la neurotransmisión a GABA y opiáceos y aumentando la transmisión noradrenérgica) mejoran el condicionamiento aversivo, mientras que los tratamientos que disminuyen la excitabilidad de esas neuronas (aumentando la transmisión de GABA y opiáceos y disminuyendo la transmisión noradrenérgica y de NMDA) retardan el condicionamiento aversivo como también producen efectos ansiolíticos en pruebas experimentales con animales (Davis, Rainnie y Cassell, 1994).

**Fig. 2. Resumen esquemático de las conexiones entre las estructuras del circuito límbico basolateral y algunos subcircuitos asociados como se ha revelado en estudios de ratas y gatos. (Se han incluido las grandes estructuras del circuito basolateral y corteza prefrontal (CPF) [dividida en medial (CPFm) y lateral (CPF)], el núcleo talámico dorsomedial [con los tres segmentos establecidos para la rata: medial (DMm), central (DMc) y el lateral (DMI)] y los núcleos relevantes de la amígdala [el núcleo lateral (L), núcleo central (C) y el núcleo basolateral anterior y posterior (BLA, BLP)]. También se presentan los núcleos mamilares [NM], el área tegmental ventral de Tsai [ATV], el núcleo parabraquial (PB), el núcleo tegmental ventral de Gudden (TVG) y el núcleo del rafo dorsal [RD]. La importancia anatómica [en sentido cuantitativo] de las conexiones está dada por las grandes y pequeñas conexiones [líneas continuas y quebradas, respectivamente]. En especial se muestran cuatro conexiones con círculos abiertos representando el cuerpo celular ya que se ha encontrado que proyectan en forma de bifurcación a la corteza prefrontal. La figura ilustra las grandes conexiones entre la corteza prefrontal, DM y la amígdala basolateral y lateral. Los núcleos subordinados [NM, ATV, PB, TVG] tienen más bien conexiones pequeñas con la corteza prefrontal y el núcleo DM - por consiguiente, están escasamente conectados con el núcleo amigdalino lateral y basolateral a través del núcleo amigdalino central, el cual constituye una categoría de centro de relevo. El núcleo del rafo se ha observado que presenta proyecciones difusas, incluyendo eferentes masivas a la corteza prefrontal y algunos núcleos de los subcircuitos. (Tomado de Sarter y Markowitsch, 1985).**



Figuro 2

## CAPITULO II

### **CORRELATOS PSICOFISIOLÓGICOS DE MODELOS DE MEMORIA DE CORTO Y DE LARGO PLAZO, MEDIADAS POR CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO EN SERIE Y/O EN PARALELO: HIPÓTESIS ALTERNATIVAS DE CONSOLIDACIÓN.**

Los estudios del Síndrome Amnésico han sido útiles para comprender la memoria normal. El trastorno amnésico está a menudo limitado a la capacidad para el aprendizaje y la memoria y no afecta otras funciones cognitivas tales como la atención, percepción o la capacidad intelectual general. Realmente los pacientes amnésicos no presentan déficits discernibles de las funciones superiores excepto una incapacidad que acompaña los nuevos aprendizajes y la pérdida de la memoria para algunos eventos que ocurren antes de la aparición del trastorno. La memoria remota para eventos lejanos también se puede conservar normal, así como la capacidad para reproducir información inmediatamente después de su presentación (Squire y Cohen, 1984).

#### **1. ANTECEDENTES RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LA MEMORIA**

En 1881, Ribot publicó la primera compilación sistemática y comprensiva de los casos de amnesia humana y el primer intento para desarrollar, a partir del conocimiento de la amnesia, los principios generales acerca de la organización de la memoria normal.

En 1885, Hermann Ebbinghaus describió los primeros estudios sistemáticos de laboratorio sobre la memoria donde se demuestra que el aprendizaje, los recuerdos y el olvido tienen leyes específicas y que podrían ser estudiados con métodos científicos.

En 1887, Korsakoff publicó las primeras descripciones del síndrome amnésico que lleva su nombre y en 1890, William James publicó los Principios de Psicología donde describe entre otras cosas la distinción entre memoria primaria y secundaria, hoy conocidas como memoria de corto plazo y memoria de largo plazo, conceptos que más tarde se vincularían a la organización y funcionamiento de los sistemas cerebrales.

En 1930, Karl Lashley fundó un laboratorio de neuropsicología, donde su trabajo experimental fue muy significativo porque no pudo identificar una región cerebral particular en la rata como la responsable del almacenamiento de la memoria para el aprendizaje de un laberinto (Lashley, 1929, 1950). Las lesiones corticales retardaron tanto el aprendizaje original y la retención del hábito adquirido pre-operatoriamente. Encontró que la extensión de la lesión cortical estaba correlacionada con el déficit del aprendizaje original y también con el déficit en el reaprendizaje después de la cirugía

(Lashley, 1929). Pero lo más significativo es que Lashley no encontró relación entre el déficit y el lugar de la lesión. Basado en sus resultados, propuso que las deficiencias observadas después de hacer lesiones de la corteza dependían de la cantidad de tejido lesionado (Principio de Acción de Masas), independiente de la zona cortical que había sido dañada (Principio de Equipotencialidad).

Hebb (1949) incluyó el concepto de la actividad eléctrica sostenida en la formulación del mecanismo del trazo dual de acuerdo a la cual la actividad en circuitos reverberativos proporciona un trazo temporal de memoria de corto plazo. Sin embargo, esta teoría no es totalmente apoyada para explicar la memoria de corto plazo, porque esta actividad reverberante nunca ha sido observada y en segundo lugar porque ahora se conoce que las neuronas tienen disponibles un mecanismo más simple para las modificaciones plásticas a corto plazo, el cual es usado por las neuronas para almacenar experiencias en algunos casos. Los ejemplos mejor estudiados de este mecanismo se han visto en la aplesia (Kandel, 1976; Kandel y Schwartz, 1982). La modificación neuronal acompañante de la sensibilización o habituación conductual incluye cambios presinápticos en la capacidad de las neuronas sensoriales para liberar el neurotransmisor. El resultado clave de esos estudios es el reconocimiento de que las neuronas son por sí mismas elementos plásticos y por sí mismas pueden mantener la información.

Respecto a la memoria de largo plazo, la hipótesis dominante quizás hasta mediados de 1970 (a pesar de la propuesta de Hebb) es que los cambios sinápticos dependen de eventos bioquímicos o biofísicos, pero sin ningún cambio morfológico acompañante en la estructura neuronal. Esas hipótesis descansan sobre dos tipos de experimentos, los cuales demuestran que los inhibidores de la síntesis de proteínas cerebrales bloquean la formación de la memoria de largo plazo (Davis y Squire, 1984) y aquellos que demuestran que las experiencias de entrenamiento llevan a un aumento en la incorporación de precursores de RNA o proteínas marcadas radiactivamente en el cerebro (Dunn, 1980). Trabajos recientes han postulado sin embargo que las respuestas de las neuronas a las experiencias conllevan cambios estructurales (Rosenzweig, 1979; Doubell y Stewart, 1993).

Actualmente, el trabajo de los psicofisiólogos y otros neurocientíficos interesados en la búsqueda del engrama continúa dirigido a la localización y distribución de este proceso. Dos teorías pueden ser postuladas en la historia de las neurociencias relacionadas con la localización del engrama: Una teoría conexionista, determinista y localizacionista de la memoria y la segunda es la teoría antilocalizacionista (Squire, 1987).

La concepción fundamental de John (1972) es que la memoria debe ser distribuida en forma equivalente y extensa a través de muchas áreas del cerebro; es decir, cualquier neurona particular o sinapsis puede participar en el almacenamiento y recuerdo de una memoria particular de una forma probabilística y no de manera determinista.

Las propuestas teóricas de que diferentes conjuntos de neuronas en diferentes regiones cerebrales hacen contribuciones cualitativamente diferentes a una representación particular evita el error conceptual de Lashley y el planteamiento de distribución de la memoria viene en principio a ser compatible con la posición localizacionista (Squire, 1987).

Actualmente se propone contestar el siguiente planteamiento: Está la memoria localizada en unidades y regiones particulares, o se distribuye equivalentemente sobre una colección de unidades o regiones? La respuesta es que ambos planteamientos son ciertos. La representación está altamente localizada. Por ejemplo, la representación del lenguaje adquirido está organizada en regiones discretas del hemisferio cerebral izquierdo, como ha sido demostrado por los datos de lesión de pacientes afásicos y también por los efectos de estimulación eléctrica puntual en la corteza cerebral izquierda de pacientes humanos, estudiados durante la neurocirugía (Ojeman, 1983). La estimulación localizada en pacientes bilingües causa errores de denominación en un idioma pero no en el otro y frecuentemente sólo en una de las muchas funciones del lenguaje, por ejemplo la denominación, la lectura o la identificación fonética, se alteran por la estimulación en un sitio en particular. También, se ha observado que la representación se encuentra distribuida a través de una gran cantidad de neuronas comunes. Por ejemplo, en el caso de las palabras y conceptos de un solo lenguaje, la estimulación del área peri-silviana de los lóbulos frontal posterior, temporal superior y parietal inferior pueden producir anomia, pero la estimulación no se ha encontrado que cause disturbios aislados de la denominación que afecten únicamente una palabra en particular o una categoría.

Se puede demostrar que las posiciones antagónicas sobre el almacenamiento de la memoria son completamente reconciliables. El conflicto surge a partir de dos planteamientos raramente resueltos explícitamente en los modelos formales: el tamaño del área funcional, a través de la cual la memoria está distribuida equivalentemente y como una extensa clase de información, puede ser equivalentemente representada en el mismo conjunto de elementos neurales. La especialización anatómica sugiere que las áreas funcionalmente equivalentes del cerebro deben ser más bien pequeñas y que la clase de información representada en los mismos elementos es relativamente pequeña. La memoria está extensamente distribuida, pero diferentes lugares almacenan diferentes aspectos del todo. Cada componente diferente de la memoria debe ser tanto localizado y dependiente de conexiones específicas (Squire, 1987).

Resumiendo, se puede señalar que la búsqueda del engrama ha originado dos grandes líneas de investigación en la actualidad. La primera pretende descubrir los mecanismos fisiológicos de lo que depende el almacenamiento de la información (implícitos a nivel de los planteamientos teóricos iniciales), mientras que la segunda implica la determinación de las estructuras cerebrales involucradas en dicho almacenamiento. En cuanto a las regiones cerebrales en las que radica la memoria existen dos corrientes que parecen ser excluyentes: La localizacionista postula que el



engrama se encuentra en áreas discretas e invariantes del cerebro y aquella que sostiene que la memoria está distribuida en sistemas de estructuras (Squire, 1987).

## 2. EVIDENCIAS QUE APOYAN UN MODELO DE MEMORIA DE LARGO PLAZO MEDIADA POR CIRCUITOS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN SERIE Y EN PARALELO CON PARTICIPACIÓN DEL CAUDO-PUTAMEN.

En nuestro laboratorio, a través de más de 20 años de investigación, las concepciones teóricas acerca de la localización del engrama han sido modificadas en función de los datos experimentales, partiendo de una posición teórica localizacionista, pasando a través de la de sistemas, hasta llegar a una postulación más avanzada similar a la expuesta entre otros por John (1972).

Los estudios experimentales se iniciaron a partir del conocimiento de que los ganglios basales, además de participar en la regulación del movimiento y la postura, tienen gran influencia en los mecanismos de la memoria. A través de estudios farmacológicos y de lesión neuroquímica o electrolítica (Winocur 1974; Prado-Alcalá et al., 1985) se ha podido corroborar que es indispensable la integridad anatómico-funcional del caudo-putamen para que se realicen los procesos de adquisición y estados iniciales del mantenimiento de un condicionamiento de evitación inhibitoria. Además, su estructura neuroquímica es conocida ya que el caudo-putamen contiene las más altas concentraciones de acetilcolina del sistema nervioso (Butcher y Butcher, 1974; Ladinsky y Consolo, 1974), así como la maquinaria para la síntesis y degradación de este neurotransmisor (Barret y Magleby, 1976). Existe una gran cantidad de datos que indican que la acetilcolina está íntimamente relacionada con procesos de adquisición y consolidación de eventos aprendidos. La aplicación sistémica de drogas que bloquean los receptores colinérgicos cerebrales producen un espectacular cuadro amnésico, mientras que las drogas que incrementan el tono colinérgico revierten dicho cuadro e inducen una mejoría en la capacidad de retención (Bammer, 1982; Bartus et al., 1985; Fibiger, 1991; Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990).

Estos datos indican que algunas estructuras cerebrales cuyas neuronas producen acetilcolina, o reciben aferencias colinérgicas, deben estar involucradas en procesos de memoria y éste es el caso. Tanto la corteza cerebral (Coyle et al., 1983; Phillips et al., 1987), el hipocampo (Galey et al., 1989; Freund y Antal, 1988) y la amígdala reciben axones que liberan ese neurotransmisor (Blozovski y Dumery, 1984; Dumery y Blozovski, 1987).

Extensas evidencias sugieren que el hipocampo participa en la formación de la memoria para algunas tareas (Olton et al., 1979). Adicionalmente, los hallazgos de muchos experimentos sugieren que el hipocampo está involucrado en la formación de la memoria de largo plazo, pero no en la memoria de corto plazo (Squire, 1987). Además se ha encontrado que en primates con daño al hipocampo o hipocampo

amígdala muestran retención normal a corto plazo pero se deteriora la memoria de largo plazo en tareas de no igualdad a la muestra (Murray y Mishkin, 1984).

El área septal medial envía una gran proyección aferente que consiste de una gran población de fibras colinérgicas y gabaérgicas al hipocampo (Freund y Antal, 1988). En roedores, la proyección septo-hipocampal parece ser importante en la función de la memoria del hipocampo, ya que lesiones del área septal medial o la interconexión septo-hipocampal producen déficits de aprendizaje similares a los observados en lesiones del hipocampo (Kesner et al., 1989; Gray y McNaughton, 1983). El punto de vista de que el sistema colinérgico septo-hipocampal está involucrado en la regulación de la memoria es apoyada por los hallazgos que indican que la ejecución de la memoria está correlacionada con la actividad colinérgica del hipocampo (Galey et al., 1989) y que la alteración del sistema colinérgico altera la retención de la memoria (Galey et al., 1989).

## 2.1. LA ACETILCOLINA ESTRIATAL Y LA MEMORIA:

El caudo-putamen o neostriado es un núcleo que también tiene pequeñas neuronas (medianas espinosas) que sintetizan acetilcolina, la cual es liberada dentro del propio núcleo (McGeer, McGeer y Hattori, 1979; Kása, 1986).

Debido a las características funcionales del neostriado previamente descritas se ha dado la justificación para tratar de determinar si estaba involucrado en procesos mnémicos (Prado-Alcalá, 1995). Actualmente se sabe que la lesión de este núcleo produce marcadas deficiencias en la adquisición y retención de muchos tipos de aprendizajes (Divac y Oberg, 1979).

La participación de la acetilcolina estriatal en procesos de memoria está bastante documentada (Prado-Alcalá, 1995). Un bajo grado de entrenamiento conlleva a un déficit en la ejecución de una respuesta condicionada (tarea de alternancia espacial) cuando se administra escopolamina en el caudo-putamen anterior (Prado-Alcalá et al., 1978), mientras que las microinyecciones de atropina en el núcleo basal amigdalino o en los ventrículos cerebrales de gatos no producen interferencias en el condicionamiento instrumental de presión de palanca. Otras investigaciones también reportan que las microinyecciones de KCl en el caudo-putamen tienen un efecto de deterioro sobre la ejecución instrumental la cual está inversamente relacionado al número de sesiones de entrenamiento en presión de palanca (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979).

La participación del neostriado en aprendizajes de evitación inhibitoria también ha sido extensamente estudiado (Prado-Alcalá, 1995). En este paradigma se han entrenado grupos de ratas en una tarea de evitación inhibitoria de un ensayo y sus retenciones fueron probadas 24 y 48 horas después. Los experimentos demostraron

que sólo las ratas inyectadas con atropina en el caudo-putamen anterior 30 segundos después del entrenamiento mostraron un déficit en evitación inhibitoria, mientras que no hubo efectos sobre la prevención activa de una vía (en una sesión única de 20 ensayos) cuando el anticolinérgico se administraba 10 minutos antes del entrenamiento. Interpretando los resultados previos se puede postular la existencia de una diferenciación de funciones colinérgicas en el caudo-putamen, no únicamente con respecto a las tareas reforzadas positivamente y en prevención activa sino también en evitación inhibitoria (Prado-Alcalá, Cruz Morales y López Miro, 1980).

Consistente con los resultados anteriores se han encontrado datos de que las inyecciones de bloqueadores de receptores de acetilcolina o de neurotóxicos (AF64A) (Sandberg et al., 1984) en contra de las interneuronas colinérgicas en el estriado producen un marcado déficit en la adquisición y retención de tareas instrumentales, mientras que las inyecciones de acetilcolina o colina en el caudo-putamen producen el efecto opuesto (Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990). En roedores se ha encontrado que hay un decremento en la memoria dependiente de la edad, el cual correlaciona muy bien con un decremento en la actividad colinérgica cerebral (Sherman et al., 1981; Strong et al., 1980).

Todas las investigaciones reportan, sin embargo, que el efecto amnésico de las inyecciones intraestriatales de atropina es dependiente tanto de la dosis (Giordano y Prado-Alcalá, 1986) como del tiempo, lo que establecería una diferencia en la consolidación de la memoria de largo plazo dependiente de la actividad colinérgica y a su vez este neurotransmisor es independiente de la memoria de corto plazo (Prado-Alcalá, Signoret, Figueroa y Barrientos, 1984). Con respecto a la dosis del bloqueador, un incremento del mismo produce un incremento en la deficiencia durante la prueba de retención (Giordano y Prado-Alcalá, 1986) y cuando las inyecciones se administran muy cercanas a la sesión de entrenamiento (2 minutos) el estado amnésico es mayor, pero no se presentan déficits cuando la atropina es inyectada 15 ó 30 minutos después de la sesión de entrenamiento en evitación inhibitoria (Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981). Esos resultados sugieren que hay un proceso dependiente del tiempo que interviene en la retención del condicionamiento de evitación inhibitoria y que este proceso requiere la activación de sinapsis colinérgicas en el caudo-putamen anterior.

Otros estudios a nivel sistémico o intracerebral también apoyan el fraccionamiento de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo. Cuando se realizan administraciones sistémicas del dextrorfano, un ligando del sitio de la feniclidina, (22 mg/Kg) se ha logrado bloquear la memoria de largo plazo pero no la memoria de corto plazo en un condicionamiento de evitación inhibitoria. La acción del dextrorfano, antagonista no competitivo NMDA, fue compartida con el antagonista selectivo del receptor NMDA, MK801 (0.1 mg/Kg). Los resultados sugieren que el dextrorfano afecta la memoria de largo plazo, probablemente por el bloqueo de receptores NMDA (Sierocinska, Nikolaev, Danysz y Kaczmarek, 1991). El muscimol inyectado en el área septal medial antes del entrenamiento altera la memoria de largo plazo pero no la memoria de corto plazo en las tareas de evitación inhibitoria, laberinto

acuático y alternancia recompensada, con un gradiente temporal de memoria específica para cada tarea. Esos hallazgos son consistentes con el punto de vista de que la regulación gabaérgica del sistema colinérgico septo-hipocampal juega un papel selectivo en el establecimiento de la memoria de largo plazo (Nagahara y McGaugh, 1992).

## 2.2. LA ACETILCOLINA ESTRIATAL Y EL SOBREENENTRENAMIENTO:

Como se ha planteado, existen suficientes evidencias experimentales que apoyan la hipótesis de que tanto el neostriado como la acetilcolina son necesarios para el establecimiento de la memoria. Sin embargo, una serie de estudios ha indicado que esta postulación no es generalizable a todas las situaciones en que el aprendizaje se lleva a cabo. Se ha demostrado que el bloqueo selectivo con atropina no produce déficit en la ejecución en los animales sobreentrenados, lo cual se podría explicar por el mantenimiento de la memoria a través de otro sistema neuroquímico en el caudoputamen. En este caso las inyecciones de atropina en el núcleo caudado no alteraron la ejecución de gatos que habían sido entrenados a presionar una palanca para obtener leche, siendo la única diferencia el hecho de que los animales estaban sobreentrenados en 30 sesiones en vez de las 10 ó 15 sesiones ordinarias (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977). Posteriormente otros experimentos han confirmado el efecto protector del sobreentrenamiento. Ratas entrenadas a presionar una palanca durante 5, 15 ó 25 sesiones, fueron inyectadas en el neostriado con escopolamina y se encontró una deficiencia significativa en la retención de los grupos entrenados durante 5 y 15 sesiones, pero no se encontró ninguna deficiencia en el grupo entrenado durante 25 sesiones (Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980). En otros grupos donde el entrenamiento se realizó con 0.25, 0.50 y 1.00 mA, sólo los animales inyectados en el estriado con atropina (60 µg) y entrenados con 0.25 mA mostraron un déficit de memoria en el condicionamiento de evitación inhibitoria. En el caso de los animales que recibieron 0.50 y 1.00 mA no se produjo déficit lo que significa que la actividad colinérgica del estriado está menos involucrada en esos procesos o no está involucrada (Giordano y Prado-Alcalá, 1986). En realidad los resultados así lo indican, ya que la protección en contra de los déficits de memoria se han encontrado después que una gran población de sinapsis colinérgicas han sido bloqueadas (estos experimentos fueron realizados aplicando un estímulo de intensidad alta de 0.50 mA y una dosis máxima de 60 µg a 90 µg de atropina) (Giordano y Prado-Alcalá, 1986).

## 2.3. LA NEUROTRANSMISIÓN ESTRIATAL Y EL SOBREENENTRENAMIENTO:

Se ha planteado la posibilidad a nivel teórico de que cuando se incrementa el entrenamiento, la codificación nerviosa para la ejecución de la respuesta aprendida (engrama) es transferida a otra estructura o conjunto de estructuras en el sistema nervioso central. Estas evidencias también se han encontrado cuando se produce una

interferencia generalizada de la actividad del caudo-putamen sobre diferentes grados de entrenamiento en respuestas instrumentales de presión de palanca en gatos (15, 30, 45 y 60 sesiones). El principal hallazgo de este estudio revela que las microinyecciones de KCl en el caudo-putamen afectan la ejecución instrumental, ya que los animales con menos entrenamiento (15 sesiones) mostraron una abolición total de la respuesta aprendida; en cambio con el sobreentrenamiento (60 sesiones) no se encontró un déficit significativo de la respuesta. Un grado intermedio de deficiencia apareció en los grupos de 30 y 45 sesiones (Prado-Alcalá y Cobos Zapiáin, 1979).

Los experimentos de evitación inhibitoria, donde se controló la intensidad del reforzador negativo manteniendo constante la dosis de lidocaína inyectada en el caudo-putamen, demostraron que los déficits en la retención fueron altamente significativos cuando se aplicaron bajas intensidades (0.2 mA), en cambio los animales entrenados con 0.4 mA (sobrerreforzados) mostraron una ejecución casi perfecta. (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989).

De acuerdo a los resultados obtenidos se descartó la hipótesis inicialmente planteada de que durante un sobreentrenamiento el control de la respuesta condicionada fuese transferida desde el sistema colinérgico estriatal a otro sistema neuroquímico en el caudo-putamen porque un bloqueo generalizado no interfiere con el condicionamiento. Esto indica que el control de la respuesta aprendida es llevada a otra estructura o conjunto de estructuras fuera del caudo-putamen como inicialmente había sido planteada por Prado-Alcalá y Cobos Zapiáin (1977) y probablemente sea un sistema en paralelo (Prado-Alcalá, 1995).

Otros investigadores también han demostrado que con el sobreentrenamiento, la práctica continua por encima del criterio normal, se mejora la retención después de lesiones cerebrales (Braun, 1989). Estas tareas incluyen discriminación de colores, brillantez y patrones visuales después de lesiones inferotemporales en el mono (Orback y Fantz, 1958), patrón de discriminación después de lesiones parciales de la corteza visual (Marcotte y Ward, 1978), condicionamiento de evitación inhibitoria después de lesiones de la amígdala en el perro (Fonberg et al., 1962) y la rata (Orback y Fantz, 1958) y discriminación del patrón visual después de lesiones pretectales en la rata (Lashley, 1921).

La teoría de recuperación de la función después de las lesiones cerebrales asume que existe un cambio o reorganización de la función cerebral (Meyer, 1973). Un cambio de la función puede también ocurrir en el cerebro normal durante el sobreentrenamiento. Este cambio podría estar relacionado a la memoria de largo plazo (Horvath, 1963). Se podría estar de acuerdo con el concepto de que después de la adquisición de la tarea, existen circuitos neuronales separados los cuales están involucrados en la retención de una tarea por un largo período de tiempo (Thompson et al., 1988).

De acuerdo con los resultados experimentales presentados se podría plantear que no participan las mismas estructuras o los mismos neurotransmisores en el procesamiento de la memoria de corto plazo y durante la consolidación de la memoria de largo plazo en un entrenamiento normal. En el caso de la memoria de corto plazo el bloqueo colinérgico del caudo-putamen no produce déficits de retención cuando los animales son probados a los 30 minutos después del entrenamiento, pero una marcada amnesia fue evidente cuando los animales fueron probados a las 24 horas (Prado-Alcalá, Signoret, Figueroa y Barrientos, 1984) por lo tanto la memoria de corto plazo en evitación inhibitoria parece ser independiente de la actividad neuroquímica del caudo-putamen. Asimismo, otros experimentos con bloqueo generalizado de la misma área (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989) han demostrado que no se produce deterioro de la memoria de corto plazo, lo que lleva a plantear dos premisas: la memoria de corto plazo se procesa en paralelo o el caudo-putamen no participa en este procesamiento mnémico. Sin embargo, el procesamiento en paralelo enmascararía el segundo efecto y existen fundamentos teóricos alrededor de esta última premisa. Si se realizan lesiones experimentales irreversibles con los adecuados controles y éstas eliminan la conducta aprendida se pueden dar dos interpretaciones; la primera es que la estructura lesionada es parte del circuito involucrado en generar la respuesta aprendida: el circuito del trazo de memoria. Esto no significa sin embargo que la estructura lesionada contenga los elementos neurales que representan la plasticidad necesaria para el desarrollo de la conducta aprendida. La segunda posibilidad es que la estructura lesionada ejerza una influencia moduladora sobre el circuito de la respuesta aprendida. Si de otra manera la lesión no tiene efecto sobre la ejecución de la conducta aprendida, uno no puede concluir que la estructura en estudio no juega un papel en el aprendizaje, porque pueden existir circuitos en paralelo (Thompson y Donegan, 1986).

En otros estudios también se ha encontrado que cuando se realizan administraciones de anticolinérgicos (escopolamina) a diferentes intervalos a partir del entrenamiento en evitación inhibitoria (2, 8, 15 y 30 minutos) se demuestra que la actividad colinérgica está involucrada en la consolidación de la memoria (Díaz del Guante, Cruz Morales y Prado-Alcalá, 1991) lo cual indica que existe una dependencia colinérgica en la memoria de largo plazo en un entrenamiento normal (Díaz del Guante, Rivas-Arancibia, Quirarte y Prado-Alcalá, 1990).

Sin embargo, en condiciones de sobrerreforzamiento, las microinyecciones de escopolamina en el caudo-putamen anterior muy cerca del entrenamiento (2 min) no produjeron déficit de memoria cuando la retención fue evaluada a los 30 minutos, 24 y 48 horas después del entrenamiento, ni cuando fue administrada 6 minutos antes de la sesión de retención a las 24 y 48 horas. Esto sugiere que después de una experiencia incrementada de aprendizaje (sobrerreforzamiento) la actividad colinérgica estriatal no está involucrada en la memoria de corto plazo (Díaz del Guante et al., 1990; Prado-Alcalá et al., 1981; Giordano y Prado-Alcalá, 1986), ni de largo plazo (Díaz del Guante et al., 1990) siendo más resistentes a la extinción. Cuando se ha evaluado la respuesta condicionada de evitación inhibitoria a los 30 minutos y a las 24 horas después de un bloqueo generalizado con lidocaína al 2%, los animales sobrerreforzados (0.4 mA) no

revelaron ningún déficit en la retención (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989). Estos hallazgos apoyan la idea de que si la actividad colinérgica en el caudo-putamen durante un entrenamiento de intensidad baja es necesaria para la consolidación de la memoria, probablemente no sea necesaria la actividad neuroquímica intraestriatal en el procesamiento de la memoria de corto plazo en un entrenamiento de intensidad baja (0.2 mA) o en la memoria de largo plazo durante una tarea sobrerreforzada, ya que el mismo bloqueo con lidocaina al 2% dos minutos después del entrenamiento aplicando 0.2 mA o 0.4 mA no produjo déficits en la retención de la memoria de corto plazo (MCP) evaluada a los 30 minutos y en los sujetos entrenados con 0.4 mA se produjo un efecto protector en contra de la amnesia a la evaluación en 24 horas en la memoria de largo plazo (MLP) (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989).

Resumiendo, los resultados presentados previamente ofrecen correlatos donde se sugiere que un condicionamiento de evitación inhibitoria conlleva un procesamiento en paralelo de la memoria de corto plazo y que la memoria de corto plazo se podría estar procesando en serie o en paralelo con la memoria de largo plazo. Durante un sobrerreforzamiento tanto la memoria de corto plazo como la memoria de largo plazo se estarían procesando en paralelo.

De acuerdo a estos últimos planteamientos teóricos, actualmente se están realizando otros estudios sobre la posible participación en paralelo de tres estructuras en la memoria de corto plazo (la amígdala, la sustancia negra y el caudo-putamen), que además tienen el propósito de evaluar posteriormente si la memoria de corto plazo procesa serialmente hacia memoria de largo plazo durante la consolidación del condicionamiento de evitación inhibitoria (Sánchez-Alavez, Salado-Castillo, Quirarte y Prado-Alcalá, 1995) o si este es un proceso en paralelo (Kesner y Conner, 1972). Estas investigaciones también se están planteando en función de la interpretación teórica de que no existe una participación funcional del caudo-putamen durante el sobreentrenamiento porque probablemente otras regiones neurales extraestriatales participan en el proceso (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989). El efecto protector del sobreentrenamiento no ha sido únicamente descrito para conductas reforzadas positivamente y en evitación inhibitoria sino también para las tareas de prevención activa (Prado-Alcalá, 1985).

Los presentes resultados son congruentes con los que indican que aquellas funciones de memoria que habían sido dependientes de la actividad de regiones cerebrales tales como la amígdala (Thatcher y Kimble, 1966) el tálamo (Markowitsch, Kessler y Streicher, 1985) el neocórtex (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989) y la sustancia negra (Cobos-Zapala et al., 1996) son transferidos a otras regiones cuando los animales son sobreentrenados o sobrerreforzados, pero aún los mecanismos neuroconductuales no han sido investigados en forma sistemática a nivel experimental.

En condiciones de bloqueo colinérgico a nivel sistémico es también importante destacar que dentro de un cierto rango de intensidades aversivas los receptores de acetilcolina deberían estar activos ya que el bloqueo colinérgico produce amnesia, pero

una vez que el estímulo alcanza cierto nivel, el bloqueo con la escopolamina es inefectivo en producir amnesia, porque probablemente otro sistema neuroquímico se ocupa de las funciones de memoria que han sido realizadas por la acetilcolina (probable neurotransmisión en paralelo). Esta propuesta no implica que en condiciones de sobrerreforzamiento los sistemas colinérgicos no están involucrados en la consolidación de la memoria. Esto implica que muchos sistemas pueden estar simultáneamente involucrados de forma tal que cuando un sistema está funcionalmente alterado la actividad concurrente de otros sistemas neuroquímicos es suficiente para el desarrollo de la memoria. Se ha descrito que el efecto del sobrerreforzamiento se establece como una función todo o nada (Quirarte et al., 1993; Cruz-Morales et al., 1992). Resumiendo, los experimentos descritos en esta sección sugieren que cuando un animal es expuesto a una experiencia incrementada de aprendizaje (aumentando el número de ensayos o la magnitud del reforzador) no únicamente el sistema colinérgico estriatal sino el estriado como un todo deja de ser indispensable para el establecimiento de la memoria de largo plazo.

Thompson y Donegan (1986), al plantear la premisa de que los trazos de la memoria están localizados, no implican necesariamente que un trazo particular tenga una localización anatómica específica. Los trazos de la memoria podrían involucrar un número de estructuras, circuitos en paralelo y mecanismos de retroalimentación. Se podría postular que para una forma dada de aprendizaje, hay un conjunto descrito de estructuras cuyos elementos neuronales representan la plasticidad normal esencial necesaria para el trazo de la memoria.

En el siglo XIX, Fluorens (1824) y otros investigadores basaron sus estudios en el principio organizacional del sistema nervioso, conocido como procesamiento en paralelo. Cuando una región o vía es dañada otras estructuras a menudo son capaces de compensar parcialmente la pérdida funcional; por consiguiente esta evidencia obstaculiza la evidencia conductual para la localización. Los presentes resultados se apoyan en esta hipótesis ya que cuando hay una interferencia con la actividad de un sistema neuroquímico cerebral se altera la consolidación de la memoria en el condicionamiento de evitación inhibitoria. Cuando la misma tarea es sobrerreforzada, sin embargo, la misma interferencia es totalmente inefectiva en modificar el proceso de consolidación (Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990).

Prado-Alcalá (1995) propone que desde el punto de vista de la localización del engrama los datos presentados son suficientes para permitir la propuesta de un modelo teórico que puede explicar los fenómenos que probablemente ocurren en el sistema nervioso central durante el aprendizaje de tareas mediadas por entrenamiento normal, sobreentrenamiento o sobrerreforzamiento. En el primer caso la actividad colinérgica estriatal es indispensable para la adquisición de respuestas condicionadas en las que el número de ensayos o sesiones de entrenamiento sea suficiente para que se logre una ejecución asintótica, así como en tareas donde se aplican estímulos nociceptivos de intensidad suficiente para que los animales aprendan a evitarlos (en el caso del condicionamiento de evitación inhibitoria el estímulo umbral, se refiere a la intensidad



mínima suficiente para que los animales aprendan la tarea). Pero también se ha demostrado que la actividad de otras estructuras cerebrales es esencial para el establecimiento de la memoria (entre ellas el hipocampo, la amígdala y la sustancia negra) (Prado-Alcalá, 1995; Izquierdo, 1995; McGaugh et al., 1995; Cobos-Zapiain et al., 1996). En otras palabras, estas estructuras estarían conectadas en serie, de tal manera que la lesión o cualquier otro tipo de manipulación que interfiera con el funcionamiento normal de cualquiera de ellos tendría como consecuencia la incapacidad para el establecimiento permanente de la memoria. Kesner (1992) sugiere que la memoria de largo plazo consiste en un conjunto de trazos, en donde cada trazo codifica algún atributo de rasgos de la tarea y que diferentes unidades neurales son responsables para los atributos de una experiencia particular de aprendizaje. En los experimentos con animales se ha demostrado que hay un conjunto de por lo menos cinco atributos imprescindibles que caracterizan la información mnemónica: espacio, tiempo, afecto, percepción sensorial y respuesta. La organización de esos atributos puede tomar muchas formas utilizando tanto los sistemas seriales y en paralelo (Kesner, 1992) y estar probablemente organizados en forma jerárquica.

El papel de la amígdala, dentro de un marco de referencia de atributos multidimensionales, podría encargarse de la codificación, almacenamiento y recuperación de los atributos emocionales positivos y negativos, mientras que otras áreas cerebrales tales como el hipocampo podrían codificar otros atributos relacionados a la información espacial (Kesner, 1992). O'Keefe y Nadel (1978) señalan que en ratas las funciones del hipocampo para construir y almacenar representaciones espaciales del medio ambiente provee al animal los datos básicos para la formación de mapas cognitivos absolutos y no egocéntricos, mientras que Olton et al. (1979) señalan que el hipocampo está involucrado en procesos de memoria de trabajo, el paradigma de memoria de corto plazo que requiere las asociaciones estímulo-respuesta flexibles independientemente de que el tipo de información sea espacial o no espacial. Según Kesner (1992) el caudo-putamen está críticamente involucrado en la codificación y retención de atributos espaciales y de respuesta. Hay evidencias clínicas y experimentales en apoyo de la operación independiente del hipocampo y el caudo-putamen (Packard et al., 1994). Inclusive se ha sugerido que la sustancia negra, la cual provee de la inervación dopaminérgica al caudo-putamen es un sistema de recompensas positivas y que el núcleo del raquí dorsal con su inervación serotoninérgica, es un sistema de recompensas negativas (Fuxe y Jonsson, ver Miller, 1981).

El marco teórico de referencia de los atributos enfatiza la importancia de múltiples medidas de la memoria para cualquier tarea específica, con el objetivo de medir la contribución de un simple atributo o interacción entre atributos específicos y la dimensión de dificultad de una tarea a lo largo de una simple dimensión. Por ejemplo, se puede variar el atributo temporal incrementando el número de localizaciones que deben ser recordadas y el atributo de afecto variando la magnitud del reforzador. Esas manipulaciones son muy importantes porque se encuentran a menudo relaciones recíprocas entre dificultad de la tarea y tamaño de la lesión de regiones neurales

específicas (Kesner, 1986). Por esta razón el sobreentrenamiento, como se estudió en los experimentos previos, se refiere a muchos factores: múltiples sesiones de entrenamientos; un alto número de reforzadores positivos y una prolongada exposición a la situación experimental (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1979; Prado-Alcalá, Kauffman y Moscona, 1980). Debido a la naturaleza del condicionamiento de evitación inhibitoria en un solo ensayo es difícil manipular esas variables, ya que únicamente se realiza el ensayo con una sola aplicación del reforzador negativo (choque eléctrico). Para obviar los problemas del sobreentrenamiento en el condicionamiento de evitación inhibitoria se decide variar el atributo de afecto modificando la magnitud de sólo uno de esos parámetros (la intensidad), probando diferentes intensidades de choques eléctricos (con una determinada frecuencia, duración y voltaje). Esta manipulación podría ser equivalente a tener diferentes cantidades de reforzadores como en los experimentos previos. Prado-Alcalá (1995) señala que en ambos casos (sobreentrenamiento o sobrerreforzamiento) las estructuras previamente analizadas y probablemente otras también participan en la consolidación de la memoria. Sin embargo, en estas circunstancias ninguna de ellas es esencial para que se presente el fenómeno mnémico, ya que la activación de solo alguna de ellas sería suficiente. En otras palabras, cuando un sujeto es sometido a una experiencia incrementada de aprendizaje las estructuras involucradas sufren una reorganización funcional, comportándose como si estuvieran conectadas en paralelo. A pesar de que alguna o algunas de esas estructuras cerebrales no tengan una actividad normal, la información derivada de la experiencia de aprendizaje podrá llegar a las otras estructuras, las cuales se encargarán de que los procesos mnémicos correspondientes se lleven a cabo.

### 3. CORRELATOS NEUROCONDUCTUALES DE CIRCUITOS EN SERIE Y EN PARALELO DURANTE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA EN DIVERSOS TIPOS DE APRENDIZAJE.

La idea antigua acerca de una representación única de la memoria declarativa almacenada en una área cerebral específica está siendo reanalizada y la presente interpretación es consistente con el almacenamiento de varias representaciones en diferentes circuitos cerebrales que podrían ser activados en una forma sincrónica en el momento de la recuperación de información. La idea de un proceso de "consolidación múltiple" es consistente con el punto de vista de un almacenamiento de representación múltiple. La consolidación de la memoria descrita originalmente como un proceso unitario puede ser concebida actualmente como un proceso de consolidación múltiple que toma lugar en diferentes circuitos cerebrales y en diferentes tiempos a partir de la experiencia de aprendizaje (Brioni, 1993).

Los modelos de funcionamiento cerebral han utilizado implícitamente las metáforas dicotómicas que son análogas a los arreglos espaciales fundamentales de los circuitos electrónicos en serie y en paralelo. Es posible que la eliminación de una

estructura cerebral integrada polisensorialmente con otros centros nerviosos altere el circuito en serie y sus funciones correlativas. Sin embargo, la alteración de una estructura cerebral que está conectada en paralelo no necesariamente produce un severo deterioro de la memoria de largo plazo (Baddeley, 1992; Squire, 1987). La evidencia reciente en mamíferos, basada en las técnicas de ablación quirúrgica de diferentes regiones cerebrales sugiere que las memorias de aprendizajes complejos involucran el procesamiento en paralelo, ya que el almacenamiento simultáneo de información es llevado a cabo por muchos circuitos independientes (Kesner, 1984; Cohen, 1985).

Avances en los análisis computacionales de redes de procesamiento en paralelo han hecho de la simulación computacional de sistemas de aprendizaje una herramienta útil para la comprensión de los complejos efectos funcionales de los cambios en los sistemas neurales (Gluck and Granger, 1993). Una visión un poco similar se ha denominado "procesamiento distribuido en paralelo" la cual surgió de los estudios teóricos en inteligencia artificial y psicología cognitiva y está basada en la idea de que los procesos computacionales comunes utilizan muchos sitios en una red (Hinton y Anderson, 1981; Rumelhart et al., 1986).

Markowitsch (1985) ha propuesto varias hipótesis sobre el problema que actualmente se puede considerar más relevante en el estudio de la memoria: el procesamiento de la información:

1. Ninguna estructura cerebral puede ser considerada como esencial para la transmisión de la información mnemónica.
2. Los sujetos podrán sobre la base de su propia experiencia previa usar rutas particulares para el procesamiento de la información.
3. La acción específica de la mayor parte de la corteza cerebral es necesaria para el procesamiento efectivo de la información mnemónica.
4. Remanentes de información procesada exitosamente quedan disponibles en eventos de extraordinario contenido emocional, aún en los casos descritos como severamente amnésicos.
5. Existe un número jerárquicamente ordenado de unidades de selección para el almacenamiento y/o recuperación de la información en cada conjunto de estructuras superiores, las cuales suprimen las acciones de las inferiores.

### 3.1. MECANISMOS EN SERIE Y EN PARALELO OPERAN EN EL PROCESAMIENTO DE LA MEMORIA DE CORTO PLAZO Y LA MEMORIA DE LARGO PLAZO.

William James (1890) estableció la distinción entre memoria primaria y memoria secundaria, correspondiendo a lo que hoy llamamos memoria de corto plazo y memoria de largo plazo.

La existencia de estadios en el proceso de consolidación de la memoria ha sido postulada por Duncan (1949) y Hebb (1949). La distinción entre memoria de corto plazo y memoria de largo plazo ha sido útil para comprender tanto la memoria normal y algunos aspectos de la psicofisiopatología de la memoria, pero algunos autores han propuesto un estadio intermedio de formación de la memoria y un almacenamiento intermedio de la memoria (Rosenzweig, Bennett, Colombo, Lee y Serrano, 1993).

Los problemas para definir los estadios de la memoria persisten debido a que algunos investigadores toman en cuenta cualquiera de los siguientes factores: duración del estadio, procesos bioquímicos involucrados o participación de regiones cerebrales particulares.

Resumiendo, quizás lo más práctico es considerar los planteamientos de que implícitamente hay una cascada de eventos celulares y moleculares que subyacen al procesamiento de la información mnémica. Los eventos se inician desde el momento de la unión del neurotransmisor al receptor, la activación de segundos mensajeros a través de la activación de proteínas, la activación de genes tempranos inmediatos y la síntesis de proteínas. Algunos de esos procesos pueden, sin embargo, ser agrupados conjuntamente en el tiempo y pueden ser reflejados en indicadores neuroconductuales de estadios de la memoria (Rosenzweig, Bennett, Colombo, Lee y Serrano, 1993).

#### 3.1.1. PLANTEAMIENTOS TEÓRICOS-EXPERIMENTALES DE UN MODELO EN SERIE DE LA MEMORIA:

Según el modelo teórico propuesto por Hebb (1949) se postula que existen circuitos reverberatorios en los cuales la información es procesada por un tiempo corto (MCP) a partir de los cuales podría ser mantenida en un almacén de memoria de largo plazo (MLP). De acuerdo a este postulado el procesamiento de la información mnemónica es serial ya que la información almacenada a largo plazo ha tenido que pasar exitosamente por un almacén de corto plazo.

De acuerdo con el esquema de Hebb (1949), también Kornhuber (1973) propuso un modelo sobre la base de que existen estructuras del sistema límbico (las cuales funcionan como almacén de corto plazo) tales como la formación hipocámpal, cuerpos mamilares y tálamo anterior que forman una unidad de selección, la cual recibe información motivacional y sensorial y que participan en determinar cual será la información que debería ser almacenada a largo plazo. La información seleccionada es

entonces transmitida a las áreas corticales de asociación (incluida la corteza prefrontal) a través del núcleo dorsomedial del tálamo y corteza prefrontal para ser procesada a largo plazo. El daño a un área de tal unidad de selección se puede asumir que deteriora la selección y transmisión de la información procesada serialmente, ya que el circuito es interrumpido en un eslabón de la cadena.

Markowitsch (1985) propone que la transmisión de información desde un almacén de corto a largo plazo ocurre: a) vía la selección en el sistema límbico (como fue establecido por Kornhuber (1973) pero que b) contrario al planteamiento de Kornhuber (1973) y Eccles (1978) existen más de una unidad de selección, c) que esas unidades están jerárquicamente organizadas y d) que este orden puede variar interindividualmente. El planteamiento de la transmisión de información de un almacén de corto plazo a un almacén de largo plazo no está sin embargo en contradicción al planteamiento de Atkinson y Shiffrin (1968), quienes distinguen tres diferentes almacenes denominados: registro sensorial, "corto plazo" y un almacén de "largo plazo"; de acuerdo a Johnson (1983), necesariamente se requiere la existencia de dos procesos de memoria secuencialmente independientes. En un "sistema de memoria modular de múltiples entradas" la memoria es incluida en tres subsistemas, "sensorial", "perceptual" y "reflexión". Los primeros dos subsistemas de memoria son particularmente propensos a ser afectados por ser asociados con respuestas emocionales.

### 3.1.2. PLANTEAMIENTOS TEÓRICOS EXPERIMENTALES DE UN MODELO EN PARALELO DE LA MEMORIA:

De acuerdo con algunos planteamientos la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo constituyen diferentes procesos, mediados por diferentes sistemas neuronales en el procesamiento de la información. Kesner y Conner (1972) aplicaron estimulación eléctrica subconvulsivante a ratas en la formación reticular mesencefálica o el hipocampo 4 segundos después de que habían sido entrenados en un condicionamiento instrumental aversivo de presión de palanca y al hacer las pruebas de memoria a los 64 segundos y 24 horas encontró que los animales que recibieron estimulación en la formación reticular mesencefálica mostraron amnesia a los 64 segundos y conservaron la memoria a las 24 horas. En cambio, los animales que recibieron estimulación del hipocampo mostraron una memoria conservada a los 64 segundos y amnesia a las 24 horas. Según los autores, los datos apoyan un modelo de memoria dual procesada en paralelo. Estos resultados sugieren una base estructural para el procesamiento dual de la memoria de un condicionamiento aversivo donde la formación reticular mesencefálica está involucrada en la memoria de corto plazo y el hipocampo en la memoria de largo plazo. El hecho de que la estimulación del hipocampo después de un entrenamiento produce déficits en la memoria de largo plazo en ratas es consistente con resultados similares en gatos (McDonough y Kesner, 1971). Evidencias adicionales al hecho de que la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo son sistemas que operan independientemente son apoyados por Milner

(1966), quien encontró que los pacientes con lesiones hipocámpicas bilaterales tenían buena memoria de corto plazo pero presentaban déficits para almacenar nueva información en la memoria de largo plazo y por Shallice y Warrington (1970) quienes encontraron que pacientes con una lesión parieto-occipital tenían deficiente memoria de corto plazo pero conservaban la memoria de largo plazo.

Las investigaciones sobre amnesia humana de etiología orgánica han identificado dos estructuras cerebrales, el hipocampo en el lóbulo temporal medial y el tálamo dorsomedial en el diencéfalo, las cuales son críticas en el procesamiento de la memoria. El daño a cualquiera de estas estructuras produce pérdidas severas de la memoria particularmente para los eventos que ocurren posteriormente a la lesión. A pesar de la similitud, hay diferencias importantes entre las dos formas de amnesia, lo cual sugiere que estas reflejan alteración de diferentes mecanismos cognitivos. Winocur (1985) evaluó la pérdida de la memoria después de lesiones en el hipocampo dorsal o el tálamo dorsomedial en ratas sometidas a un entrenamiento previo en dos tareas específicas. Las pruebas de memoria de la tarea de alternancia retardada se hicieron en intervalos entre 0 y 80 segundos y para la tarea de evitación inhibitoria se realizaron entre 1 y 24 horas. En ambas tareas los animales con lesión hipocámpal conservaron la memoria de corto plazo pero perdieron la memoria de largo plazo. Los grupos talámicos presentaron deterioro en la tarea de alternancia retardada, pero ejecutaron adecuadamente en las dos pruebas de retención en evitación inhibitoria. Esos datos también indican que hay una exagerada susceptibilidad a la interferencia en los grupos hipocámpales y una pérdida de la memoria de referencia y episódica después de lesiones talámicas o hipocámpales.

Resultados experimentales obtenidos en animales con daño hipocámpal también indican un déficit selectivo en la memoria de largo plazo en un laberinto de brazo radial de 8 brazos (Kesner y Novak, 1982). En pacientes amnésicos con daño talámico también se encuentra alterada la memoria de corto plazo (Mills y Swanson, 1978; Winocur et al., 1984). Iguales resultados se han encontrado en pacientes con síndrome de Korsakoff, con daño talámico y el paciente H.M. con daño hipocámpal (Huppert y Piercy, 1979). Interpretaciones teóricas contrarias a las expuestas previamente también han sido presentadas. Cuando la acetoxicicloeximida, un inhibidor de la síntesis de proteína, fue inyectada sistemáticamente inmediatamente después de un entrenamiento de un ensayo, interfirió con la memoria de largo plazo pero no con la memoria de corto plazo (Swanson et al., 1969). El hecho de que un inhibidor de la síntesis de proteínas interfiera con la memoria de largo plazo cuando es administrada inmediatamente después del entrenamiento, pero no cuando es administrada a los 15 minutos sugiere, según los autores, un procesamiento en paralelo de la información de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo.

Recientemente, Persinger et al. (1994), señalan que la investigación cerebral pocas veces apoya estrictamente un modelo en serie. Cohen (1974) reporta que la destrucción de las 3 vías separadas neuroanatómicamente que regulan la frecuencia cardíaca condicionada en las palomas fue necesaria para que fuera totalmente

eliminada esta respuesta condicionada. Esto indica que para una tarea simple muchos canales en paralelo de información pueden ser usados, lo cual indica que hay muchas vías por la cual la información puede ser almacenada en diferentes regiones cerebrales. Kesner y Conner (1972) sostienen que de acuerdo a la evidencia experimental presentada, el procesamiento de la información de la memoria de corto plazo y memoria de largo plazo es preferencialmente en paralelo más que en serie.

Otros planteamientos teóricos (Gold y McGaugh, 1975) sugieren que puede ser únicamente un simple sistema de memoria, con el fortalecimiento, estabilidad y duración de memorias específicas moduladas por niveles de activación en el sistema nervioso central. Independientemente del modelo, cada uno predice que las memorias son consolidadas con el paso del tiempo a partir de un trazo inicialmente lábil hasta un almacén de largo plazo relativamente estable. En la actualidad hay referencias que señalan tres mecanismos de procesamiento de la información. Frieder y Allweis (1978), produjeron hipoxia a nivel sistémico con O<sub>2</sub> al 2% en N<sub>2</sub> a los 30 segundos después de un entrenamiento en una tarea de evitación activa y posteriormente fueron sometidos a pruebas de retención a diferentes intervalos. Ellos encontraron que había una completa retención de la memoria aproximadamente a los 12 minutos pero posteriormente se mostraba un déficit hasta alcanzar la línea base aproximadamente a los 75 minutos pero reaparecía posteriormente a los 100 minutos. Esta amnesia hipóxica transitoria se encontraba solamente si se producía la hipoxia a los 10 minutos posteriores al entrenamiento. La hipoxia no parecía afectar la memoria intermedia y por consiguiente la interpretación de los resultados obtenidos les permitieron inferir que la hipoxia evitaba la transferencia de la memoria de corto plazo a la memoria de plazo intermedio. La reaparición de la memoria a los 100 minutos posteriores al entrenamiento se logró interrumpir aplicando un inhibidor de la síntesis de RNA, la 2,6 diaminopurina (DAP); pero cuando esta memoria reaparecía, sin embargo no se lograba bloquear con DAP, lo que permitió postular que la reaparición de la memoria tenía las características de la memoria de largo plazo. En las conclusiones aportadas por estos autores señalan la evidencia de un mecanismo irifásico de consolidación de la memoria con procesamiento en paralelo.

La memoria de largo plazo también opera por mecanismos en paralelo de acuerdo a la categoría de información que representa. A nivel regional cerebral, Mishkin (1982) ha sugerido un modelo de procesamiento de la información en paralelo de la memoria de largo plazo. Según este modelo la amígdala y el núcleo dorsomedial del tálamo anterior, por una parte, y el hipocampo conjuntamente con el tálamo anterior, por otra, formarían parte del mecanismo neuronal de un circuito en paralelo de la memoria de largo plazo. El almacenamiento por sí mismo de la información se asume que ocurre en los niveles más superiores de las áreas de procesamiento cortical sensorial. Este modelo se ha planteado para la memoria de reconocimiento visual, pero posteriormente Mishkin et al., han planteado otros modelos en los cuales ellos establecen las diferencias entre memorias y hábitos (Mishkin y Petri, 1984). En resumen los autores proponen la existencia de un sistema "cortico-límbico-diencefálico" y un sistema "cortico-estriatal" para las memorias y los hábitos respectivamente.



Mishkin usó el término de sistema "cortico-límbico-diencefálico" para el sistema de memoria en paralelo propuesto en 1982 y de sistema "cortico-estriatal" para un sistema más primitivo e independiente constituido por las estructuras corticales, los ganglios basales y las vías cortico-estriatales. Las evidencias en favor de la existencia de la separación del sistema relacionado a los hábitos está dado por Mishkin y Petri (1984) y por Martone, Butters, Payne, Becker y Sax (1984). Persinger et al., (1994) también apoya la disociación entre las memorias de un condicionamiento clásico (aversivo a los sabores, CAS) y la memoria declarativa u operante-espacial (laberinto radial, LBR) a través de circuitos en paralelo ya que primariamente el daño en el hipocampo (CAI) y en la amígdala basolateral se relacionan con deterioro del CAS, mientras que el daño en el tálamo mediodorsal al LBR. Estos planteamientos constituyen preferencialmente modelos de memorias en paralelo, los cuales se discutirán posteriormente.

La comunidad científica ha reconocido unánimemente la evidencia combinada de la psicología y las neurociencias dividiendo la memoria de largo plazo en dos sistemas independientes funcionalmente: un sistema explícito para hechos y eventos y un sistema implícito para el aprendizaje de hábitos y habilidades motoras y perceptuales (Squire, 1992). Sin embargo, los estudios psicológicos sugieren que también puede haber más de un sistema neural que está mediando la memoria de corto plazo. Algunos planteamientos teóricos, por ejemplo, postulan que los estímulos recibidos son mantenidos automáticamente en algún tipo de almacén amortiguador de corto plazo pero pueden ser además mantenidos voluntariamente por mecanismos de ensayos activos (Baddeley, 1986). Actualmente se plantea la evidencia neurofisiológica para múltiples mecanismos de memoria de corto plazo en registros de la porción anteroventral de la corteza temporal inferior, una región importante para la memoria visual en primates, incluyendo humanos. Se postula que existen mecanismos neuronales en paralelo para la memoria de corto plazo, ya que aunque los objetos que han sido vistos pueden persistir en la memoria automáticamente por un tiempo e interactuar pasivamente con la estimulación entrante, algunas tareas requieren que la memoria sea usada y mantenida activamente. Para probar la existencia de mecanismos volitivos y automáticos separados de memoria de corto plazo, se han realizado registros de neuronas en la corteza temporal inferior de monos mientras que ellos mantenían una muestra de una figura en su "mente" y señalaban cuando ésta fuese repetida en una secuencia de figuras, ignorando otros estímulos repetidos. Hubo depresión neuronal en la repetición al azar de cualquier figura independientemente de la relevancia, mientras que otras fueron incrementadas, pero únicamente cuando la pintura se igualaba a la muestra; la memoria de corto plazo parecía reflejar la operación en paralelo de esos dos mecanismos, el automático y el activo (Miller y Desimone, 1994)..

Una pregunta que se ha planteado es: ¿Cómo la memoria de corto plazo para una forma simple de aprendizaje se distribuye entre los varios elementos de un circuito neuronal? Frost et al. (1987) estudiaron la memoria para la sensibilización de corto



plazo y encontraron que está representada por lo menos en 4 sitios de circuitos modificados en paralelo, donde cada uno involucra un tipo diferente de plasticidad. Cada uno de los cambios heterosinápticos involucran tanto un neurotransmisor y un segundo mensajero común. En otras palabras, se ha observado que cada uno de esos sitios es capaz de codificar diferentes componentes de la memoria de corto plazo.

Evidencias recientes en mamíferos basadas en estudios de ablación quirúrgica de diferentes regiones cerebrales sugieren que la memoria para tareas complejas de aprendizajes involucran procesamiento en paralelo, ya que existe almacenamiento simultáneo de información por muchos elementos independientes en los circuitos (Kesner, 1984; Cohen, 1985).

Aunque no se conoce el código neural por el cual las memorias son almacenadas, se puede construir modelos neuronales en los cuales una memoria simple consiste de patrones de cambios de conexiones específicas que se distribuyen a través de una red. Por ejemplo, el aprendizaje presenta el fenómeno de generalización ya que la información es recuperada aún cuando la prueba se haga con el estímulo un poco diferente del estímulo usado para el entrenamiento original. La información almacenada en modelos distribuidos también sobrevive al daño parcial del sistema (Kupfermann, 1991). El procesamiento en paralelo puede explicar en parte porque una lesión circunscrita no elimina un aprendizaje específico (Kupfermann, 1991).

### 3.2. ESTUDIOS MORFOFISIOLÓGICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS:

Hallazgos recientes en ratas jóvenes con daño cerebral, sugieren que la adquisición normal de muchas actividades de solución de problemas requiere de la integridad de mecanismos no específicos (un grupo de estructuras cerebrales que participan en el aprendizaje de un extenso espectro de tareas de laboratorio) y de uno o más mecanismos específicos (estructuras cerebrales) participando en el aprendizaje de una clase particular de tarea de laboratorio. Por ejemplo, la corteza frontal (sensoriomotora) y el tálamo dorsomedial del cerebro de la rata podrían ser componentes de un mecanismo específico relacionado con aprendizajes de habilidades motoras, ya que el daño a cualquier estructura únicamente altera la adquisición de varios condicionamientos instrumentales (presión de palanca) (Thompson, Gallardo y Yu, 1984a,b) mientras que deja intacta la capacidad para adquirir un problema de discriminación visual (Thompson, 1982). Sin embargo, las regiones del caudo-putamen dorsal, el globo pálido, el tálamo ventrolateral, la sustancia negra, el área tegmental ventral, los colículos superiores, el rafe mediano y la formación reticular pontina pueden ser componentes de un mecanismo no específico como se ha demostrado por el hecho de que el daño selectivo a esas estructuras subcorticales no altera únicamente las habilidades motoras y el aprendizaje de discriminación visual (Thompson et al., 1986; 1987) sino también el aprendizaje de laberinto, discriminación no visual y de obstáculos (Thompson et al., 1986; Thompson et al., 1987). En términos

de la conceptualización de un Sistema General del Aprendizaje asumida por los autores, hay una función unitaria en el dominio de los procesos "ejecutores" donde las lesiones cerebrales dobles (múltiples) se podría esperar que conlleven a déficits de aprendizaje más severos que las lesiones simples. Yu et al. (1989) intentaron determinar si las lesiones bilaterales en dos componentes del Sistema General del Aprendizaje (caudo-putamen dorsal / tálamo ventrolateral, caudo-putamen dorsal / colículo superior o tálamo ventrolateral / colículo superior) podrían producir un mayor deterioro de la capacidad de aprendizaje que las lesiones bilaterales de un solo componente (caudo-putamen dorsal, tálamo ventrolateral o colículo superior). En todas las combinaciones examinadas, una segunda lesión agregada a la primera conllevó a un déficit de aprendizaje más severo en una serie de problemas de inversión espacial que las asociadas con la primera lesión solamente. Esos resultados son compatibles con el punto de vista de que las estructuras anteriormente mencionadas son elementos del mismo sistema funcional complejo relacionado ya sea directa o indirectamente con la capacidad general de aprendizaje.

A nivel neuropsicológico también se han reportado trastornos de la expresión oral y la lecto-escritura que son dependientes de la interacción serial cortical entre varios sustratos neuroanatómicos los cuales mantienen una función neuropsicológica particular de estos procesos cognoscitivos complejos (Heilman y Valenstein, 1985).

Si se asume que la contribución relativa de cada región neural depende de los atributos asociados con la tarea (ejm. atributos espaciales) y las contingencias de reforzador (ejm. atributos de afecto), entonces se pondría esperar que la alteración de la operación normal de dos conjuntos diferentes de atributos sea más efectivo que la alteración funcional de cualquiera de ellos independientemente (Kesner, 1986).

En la investigación clínica y experimental se han reportado resultados inesperados de lesiones simples vs múltiples (y lesiones pequeñas vs grandes) que han llevado a serias dudas acerca del efecto de generalizar el principio de acción de masas cuando se aplican lesiones combinadas, particularmente aquellas que involucran estructuras subcorticales (Irle, 1987). Por ejemplo, se ha observado en animales de laboratorio que una segunda lesión (o tercera) agregada a la lesión inicial no necesariamente intensifica un déficit de aprendizaje (Sakurai y Sugimoto, 1985) y puede recuperarse parcialmente una respuesta aprendida que fue abolida por una lesión inicial (Irle y Markowitsch, 1984). Respecto a la capacidad de aprendizaje en gatos probablemente no existan déficits en proporción al número de estructuras subcorticales dañadas (mayor de 7) (Irle, 1985; Irle y Markowitsch, 1983). Hallazgos contradictorios se han encontrado en monos (Mishkin, 1978) en los cuales las lesiones combinadas del hipocampo y la amígdala inducen un mayor déficit de aprendizaje en una tarea retardada de no igualamiento a la muestra que cuando la lesión es exclusiva de la amígdala o el hipocampo. En una forma similar ratas con lesiones combinadas del fórnix y la amígdala no presentan déficits en aprendizajes normales y de inversión en problemas de discriminación olfatoria (Fagane et al., 1985).

En la actualidad una gran cantidad de estudios psicofisiológicos sobre la memoria se han enfocado particularmente a la amígdala. Se ha propuesto que esta estructura juega un papel en la regulación del almacenamiento de la memoria en otras regiones cerebrales. La hipótesis central es que la estimulación emocional activa la amígdala y que tal activación resulta en la modulación del almacenamiento de la información recientemente adquirida (Davis, 1992; Izquierdo et al., 1993; LeDoux, 1992). Otros hallazgos sugieren que la amígdala influye sobre el almacenamiento de la memoria que se da en otros sistemas cerebrales (Packard et al., 1994; McGaugh et al., 1995). Este punto de vista es apoyado por los estudios que examinan los efectos de lesiones de la *stria terminalis*, lesiones post entrenamiento e inactivación reversible de la amígdala (McGaugh et al., 1995).

Nuevos planteamientos han brindado correlatos neuroconductuales de un procesamiento en paralelo de la memoria de largo plazo. Parent, Tomaz y McGaugh (1992) llevaron a cabo un estudio para examinar el efecto de variaciones en la cantidad de entrenamiento pre-operatorio sobre el déficit en la retención producidos por lesiones postentrenamiento en el complejo amigdalino. Las ratas recibieron 1, 10 ó 20 ensayos en una tarea de escape motivada por un choque eléctrico 7 días antes de recibir lesiones con NMDA en el complejo amigdalino. La ejecución en la prueba de retención reveló que el incremento en el entrenamiento mejora la retención de la prueba de evitación inhibitoria, la cual fue medida a los 4 días del post-operatorio en los animales lesionados en el complejo amigdalino como también en los animales controles. La ejecución en la retención de los animales lesionados en el complejo amigdalino estaba alterada cuando se comparó con los animales controles, sin embargo, el déficit fue atenuado parcialmente cuando se incrementó el entrenamiento pre-operatorio. El hallazgo de que los animales lesionados en el complejo amigdalino presentan mayor actividad locomotora en la prueba de retención comparados con los controles no lesionados sugiere que el incremento de la actividad puede estar contribuyendo al déficit en la prueba de evitación inhibitoria. Dos días después de la prueba de retención algunos de los animales lesionados en el complejo amigdalino fueron posteriormente entrenados en una tarea de evitación inhibitoria de ensayos múltiples continuos en la misma cámara. Los animales lesionados en el complejo amigdalino no bloquearon la adquisición o retención de la tarea. Esos hallazgos sugieren que la amígdala no es un sitio crítico para los cambios permanentes que median las asociaciones estímulo-afecto cuando se da un sobreentrenamiento. Los resultados sugieren que la amígdala intacta no se requiere para la retención del entrenamiento de evitación inhibitoria ni de la tarea de evitación inhibitoria de ensayos múltiples continuos, bajo las condiciones experimentales en que se realizó este estudio. En esencia, la evidencia de estos experimentos sugiere que los cambios neurales permanentes que median la asociación estímulo-afecto pueden estar localizados en otras regiones cerebrales además de la amígdala. Sin embargo, podría ser que el complejo amigdalino sea un sitio de cambios iniciales inducidos por mínimo entrenamiento y que los entrenamientos adicionales inducen cambios en otros sitios cerebrales, como ha sido sugerido en estudios de inactivación funcional del caudo-putamen (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989).

Parent y McGaugh (1994) examinaron los efectos de la infusión de lidocaína en núcleos amigdalinos específicos después del entrenamiento. Las ratas con cánulas, ya sea en el núcleo central o el complejo basolateral de la amígdala, fueron entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria y se les administró lidocaína bilateralmente ya sea inmediatamente, 6 horas o 24 horas después del entrenamiento y la retención se probó 2 días después. Sólo se produjo amnesia retrógrada cuando la lidocaína fue administrada en el complejo basolateral, pero no en el núcleo central. En los grupos entrenados con bajas intensidades de choque, la memoria fue alterada por la administración de lidocaína, ya sea inmediatamente o a las 6 horas, pero no a las 24 horas después del entrenamiento. En los animales entrenados con una alta intensidad de choque eléctrico, la memoria fue alterada únicamente cuando la lidocaína fue administrada inmediatamente después del entrenamiento. Los déficits en la retención producidos por las lesiones amigdalinas también pueden ser atenuados aumentando la cantidad de entrenamiento previo a las lesiones (Horvath, 1963; Thatcher y Kimble, 1966; Parent, Tomaz y McGaugh, 1992).

Considerando una serie de estudios, las lesiones de la amígdala inducidas después del entrenamiento (Parent, Tomaz y McGaugh, 1992; Parent, West y McGaugh, 1994; Parent, Avila y McGaugh, 1995), producen déficits en la ejecución de evitación inhibitoria, pero no bloquean los efectos del grado de entrenamiento de escape anterior sobre la retención como se revela en la ejecución de evitación inhibitoria de ensayos múltiples continuos (EIMC).

Se ha observado que la potenciación de largo plazo puede ser inducida en la amígdala (Clugnet y LeDoux, 1990) y que la administración en la amígdala de los antagonistas de NMDA antes del entrenamiento (Falis et al., 1992) y de antagonistas del receptor AMPA (CNQX) antes de la prueba de retención (Blanchin et al., 1993; Izquierdo et al., 1993; Liang, 1991) alteran la ejecución de un condicionamiento de evitación inhibitoria. Todos los estudios parecen indicar que la amígdala se encuentra involucrada en la expresión del aprendizaje del miedo (Davis, 1992; LeDoux, 1992; Izquierdo et al., 1993; McGaugh et al., 1995) pero no se ha visto que se requiera para la retención del aprendizaje basado en el miedo o para el aprendizaje basado en el miedo que es medido en la tarea de EIMC (McGaugh et al., 1995). Otros hallazgos (McGaugh et al., 1995) son consistentes con la evidencia de que las ratas a quienes se les da un incremento de intensidad del aprendizaje previo a una lesión fácilmente reaprenden la respuesta potenciada de miedo (Kim y Davis, 1993). Esos hallazgos claramente indican que una amígdala intacta no es esencial para la expresión del aprendizaje basado en el miedo.

Estudios recientes realizados por Packard et al., (1994) sobre la participación de la amígdala en la retención de un entrenamiento en tareas de laberinto acuático revelan que es necesaria la modulación de la amígdala en procesos de memoria dependientes del caudo-putamen y del hipocampo.

Quirarte (1995) lesionó la amígdala por medio de la inyección local de NMDA, después de haber entrenado los animales en una tarea de evitación inhibitoria, aplicando niveles bajos, medios y altos de reforzamiento durante el entrenamiento. Independientemente del grado de reforzamiento, la lesión amigdalina produjo una deficiencia significativa en la retención de la tarea. Este resultado, aunado a otros reportados en la literatura concerniente a la lesión de la amígdala con NMDA, es interpretado en el sentido de que en la presente situación experimental no se estudió una escala amplia de intensidades, y que por lo tanto este factor no permitió observar el esperado efecto protector.

Tatcher y Kimble (1966) compararon los efectos de sobreentrenamiento y no sobreentrenamiento en ratas con lesiones amigdalinas sobre la retención de una tarea de evitación activa. Ellos observaron que los déficits en la retención producidos por lesiones en la amígdala post entrenamiento eran atenuados en animales a quienes se les daba sobreentrenamiento antes de recibir las lesiones.

Muchos autores también han señalado que además del sitio y extensión de tejido destruido (Oscar-Berman y Butters, 1976; Treichler, 1975) el tiempo y la experiencia parecen ser las variables más críticas en determinar la recuperación de la función (Finger y Stein, 1982). La influencia importante del tiempo en la recuperación de la función se observa en los datos clínicos sobre tumores cerebrales masivos, los cuales son detectados tardíamente, mientras que las alteraciones neuropsicológicas de una lesión isquémica es en muchos casos inmediatamente obvia (Markowitsch, 1983) y la continua experiencia, opuesta al breve entrenamiento es un factor crítico. Una función que ha sido sometida al ejercicio repetido es menos probable que se deteriore o se pierda que una función que fue adquirida recientemente y ejercida sólo ocasionalmente (Ebbinghaus, 1885).

Estudios sobre las funciones de memoria en animales con daño cerebral severo argumentan en contra de una "teoría del sitio crítico" para el aprendizaje ya que gatos con lesiones bilaterales combinadas del tálamo anterior, los cuerpos mamilares, la corteza prefrontal y subicular fueron capaces de aprender una tarea de evitación activa de dos vías y de inversión espacial en forma similar a los falsamente operados (únicamente en un paradigma de alternancia retardada aparecieron déficits comparables a los presentados en gatos lesionados en la corteza prefrontal) (Irie y Markowitsch, 1984).

Markowitsch et al., (1985) realizaron experimentos donde se probó la capacidad que tiene el cerebro de la rata para adquirir o retener tareas específicas de aprendizaje las cuales han sido probadas bajo condiciones de múltiples lesiones y sobreentrenamiento variable. Las lesiones seriales se realizaron en la corteza del cíngulo y pre frontal medial, el tálamo dorsomedial y anterior y el hipocampo dorsal ventral. Los siete grupos de ratas fueron divididos experimentalmente en: a) Un primer grupo que recibió lesiones de todas las tres estructuras antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa y alternancia retardada. Los grupos 2 y 4 recibieron lesiones en

diferentes combinaciones de dos de las tres estructuras antes de la adquisición de la tarea. El grupo 5 aprendió primero ambas tareas y recibió entonces la lesión cortical medial; siendo entrenado posteriormente hasta alcanzar el criterio. Adicionalmente se le hizo una lesión talámica y se hizo prueba de reaprendizaje hasta alcanzar el criterio por segunda vez. Finalmente se realizó una lesión hipocámpica y se hizo una última prueba de reaprendizaje. Los grupos 6 y 7 también adquirieron previamente ambas tareas, después que recibieron 240 (grupo 6) ó 1,280 (grupo 7) ensayos de sobreentrenamiento. Después de este procedimiento las tres estructuras fueron lesionadas serialmente antes de realizar la prueba neuroconductual en las dos tareas de aprendizaje. Sólo en el grupo 1 fue satisfactoria la adquisición de la tarea de evitación activa, mientras que los grupos del 2 al 4 adquirieron ambas tareas. Postoperatoriamente, la ejecución del grupo 5 fue inferior al del grupo 6 en ambas tareas y el grupo 7 fue el más exitoso de todos los últimos 3 grupos. Estos resultados llevan a concluir que las lesiones en serie con entrenamiento intermitente entre las lesiones tiene efectos protectores sobre el aprendizaje y apoyan la hipótesis de la importancia de la práctica de la tarea aprendida que brinda la experiencia conductual (visto a través de un mayor ahorro del aprendizaje). Se puede proponer que el sobreentrenamiento conlleva a un almacenamiento extensamente distribuido de la información en el cerebro. El proceso de difusión extensa de la información puede ser alterado (o al menos retardado) por lesiones que se hacen brevemente después de la adquisición o la readquisición de la tarea (como es el caso del grupo 5).

Markowitsch et al., (1985) proponen que una o dos estructuras pueden tomar las funciones normalmente controladas por los tres complejos estructurales lesionados en este experimento: el neocórtex (Divac, 1972) y los cuerpos mamilares (Thompson, 1974) las cuales son dos estructuras cuyas lesiones resultan en alteraciones conductuales similares a aquellas de la corteza prefrontal, el tálamo dorsomedial y el hipocampo. También señalan que la capacidad de los animales del grupo 6 y 7 para mantener la ejecución en ambas tareas es debido principalmente a la conservación neuronal (Le Vere, 1975) y a la distribución del engrama dependiente del entrenamiento a través de extensas regiones, principalmente la corteza cerebral. Se asume que el engrama almacenado es accesible a estructuras sobrevivientes del sistema límbico que interactúan especialmente con estructuras del sistema motor extrapiramidal para la expresión conductual (Nauta y Domesick, 1978). Estos efectos observados apoyan el punto de vista de que durante el sobreentrenamiento la información mnemónica depende de una extensa propagación y probablemente un variable número de neuronas y no se puede concluir que existan centros cerebrales particulares en el procesamiento de la información.

El planteamiento de que existe un almacenamiento extensamente distribuido de la información es apoyado por la evidencia electrofisiológica, ya que como consecuencia de la estimulación auditiva o visual se han observado cambios en la actividad unitaria o de los potenciales provocados que se han podido registrar en una gran variedad de regiones cerebrales y además, los estudios neuropsicológicos han revelado que un gran número de elementos pueden ser memorizados a través de la

vida, aún en la presencia de un número de lesiones en diferentes estructuras cerebrales (John, 1972; Pribram, 1971). En función de que el tálamo anterior y medial y el hipocampo se han propuesto como estaciones claves de una "unidad de selección" (Kornhuber, 1973) las cuales están involucradas en el almacenamiento y recuperación de la información (Mishkin, 1982), se puede asumir que cualquiera de esas estructuras son por consiguiente un número de tales estaciones claves que pueden reemplazarse una a la otra o trabajar en paralelo (Markowitsch, 1985), o que tal modelo no es del todo válido para describir la forma en la cual el cerebro tiene acceso a la información almacenada.

La pregunta importante es ¿cómo se explica la capacidad del cerebro lesionado para recuperar selectivamente una cierta categoría de información? Se puede asumir que después del daño cerebral puede: a) Existir un cambio en el procesamiento que ocurra en otras regiones (sustitución, reorganización) o que b) Existen remanentes de las estructuras cerebrales dañadas que tengan participación funcional (Le Vere, 1975). La hipótesis de la reorganización o sustitución no niega el hecho de que las tres estructuras lesionadas en el experimento reportado por Markowitsch et al., (1985) son por lo menos de considerable importancia en la adquisición de la tarea.

Múltiples evidencias se han tomado de la Psicología del Aprendizaje y la Memoria ya que la información que se adquiere a través de muchas modalidades sensoriales en vez de una o dos tiene mayores probabilidades de que sea almacenada a largo plazo, siendo este un principio actualmente aplicado en la Psicología Clínica Escolar (Heilman y Valenstein, 1985).

Los resultados presentados anteriormente sobre la ubicación de lesiones en complejos de estructuras que están situados a diferentes niveles del cerebro (neocorteza, alo corteza y diencéfalo) llega a probar la hipótesis de Hughlings Jackson de que las funciones pueden ser representadas muchas veces a diferentes niveles en el cerebro, de tal forma que las estructuras más antiguas filogenéticamente o situadas más profundamente pueden ser capaces de tomar las funciones normalmente ejercidas por regiones filogenéticamente más recientes o superiores cuando estas últimas son dañadas (Taylor, 1932). Dentro de este marco de referencia se puede asumir que en un cerebro intacto la acción de una estructura situada a nivel inferior es inhibida por una estructura situada a un nivel superior.

### 3.3. ESTUDIOS NEUROBIOQUÍMICOS Y NEUROFARMACOLÓGICOS:

En el aprendizaje y la memoria las interacciones entre los sistemas de neurotransmisión pueden tomar por lo menos dos formas diferentes (Decker y McGaugh, 1991).



1.- Los efectos sobre la memoria resultantes de la manipulación de un sistema de neurotransmisión pueden ser mediados a través de otro sistema de neurotransmisión.

2.- Las manipulaciones de un sistema de neurotransmisión puede producir efectos sinérgicos sobre la memoria cuando las manipulaciones se hacen simultáneamente.

Las interacciones entre el sistema colinérgico y otros sistemas de neurotransmisión (catecolaminas, GABA, serotonina y péptidos opioides) revisadas en el Apéndice proveen ejemplos de muchos tipos de interacciones farmacológicas (adición, sinergismo, potenciación y antagonismo).

Existen hallazgos que apoyan ambos planteamientos. McGaugh et al. (1995) brindan apoyo adicional a la hipótesis de que la influencia de los sistemas noradrenérgicos, peptidérgicos-opioides y gabaérgicos sobre el almacenamiento de la memoria involucra la activación noradrenérgica en la amígdala. Como ya se ha indicado (Introini-Collison et al., 1994), la administración de propranolol y  $\beta$ -endorfina infundida en la amígdala, en dosis que son inefectivas cuando se administran aisladamente, producen déficits en la retención cuando se administran conjuntamente. Además cuando se administró conjuntamente clenbuterol, un agonista  $\beta$ -adrenérgico, se atenuó el déficit de retención inducido por  $\beta$ -endorfina. Otros hallazgos reportados sugieren que la influencia noradrenérgica intra-amígdala sobre el almacenamiento de la memoria involucra subsecuente activación de receptores colinérgicos en la amígdala. Las infusiones intra-amígdala de atropina bloquean los efectos de incremento de la memoria del clenbuterol administrado conjuntamente (Introini-Collison, Dalmaz y McGaugh, enviado). Adicionalmente las infusiones intra-amígdala de propranolol no logran atenuar los efectos de incremento de la memoria producidos por la administración sistémica del agonista colinérgico oxotremorina (McGaugh, 1995).

La evidencia de los efectos colinérgicos sobre la memoria a través del sistema dopaminérgico es también apoyada por la observación de que la oxotremorina, la cual facilita el aprendizaje de evitación inhibitoria, requiere la neurotransmisión dopaminérgica intacta (Huygens et al., 1980; Baratti et al., 1983).

Aunque otras interpretaciones son posibles, los hallazgos sugieren que el efecto de facilitación producido por la estimulación muscarínica es mediada por los efectos colinérgicos sobre la neurotransmisión dopaminérgica. Por el contrario, se han discutido casos en los cuales la manipulación de otros sistema de neurotransmisión pueden ser mediados a través de la modulación de la función colinérgica. Por ejemplo se ha considerado la evidencia de que algunos efectos gabaérgicos y dopaminérgicos sobre la memoria espacial pueden ser mediados a través de la regulación de la actividad colinérgica septo-hipocampal. Similarmente hay evidencias de que la modulación de la transmisión colinérgica puede explicar los efectos sobre la memoria



de los péptidos opioides, angiotensina y substancia P (Introini y Baratti, 1984; Barnes et al., 1989, 1990; Staubli y Houston, 1980; Nagel y Houston, 1988).

Decker y McGaugh (1991) señalan que las investigaciones sobre las interacciones de neurotransmisores en serie y su participación en el aprendizaje y la memoria brindan información muy importante respecto a los mecanismos involucrados en la modulación de estos procesos. Evidencias obtenidas de los efectos sobre la memoria de una variedad de manipulaciones de neurotransmisores a través del sistema colinérgico sugiere un papel central para este neurotransmisor en la modulación de la memoria. Esos hallazgos también subrayan la importancia de investigación adicional sobre los cambios relacionados con la edad en la regulación de la función colinérgica. Adicionalmente, esas interacciones seriales de neurotransmisores con la función colinérgica brindan muchas alternativas para el tratamiento de la disfunción colinérgica asociada con el envejecimiento.

Muchas de las interacciones revisadas en el Apéndice representan ejemplos de sinergismo; algunos mejor caracterizados como potenciación de los efectos colinérgicos por manipulaciones que involucran otros neurotransmisores. Los efectos amnésicos de alteración experimental de la neurotransmisión colinérgica pueden ser potenciados por manipulaciones de otros sistemas, muchos de los cuales no tienen efectos aparentemente independientes sobre la ejecución. Por ejemplo, los efectos de antagonistas muscarínicos sobre la memoria espacial son potenciados ya sea por depleción de norepinefrina, de serotonina o bloqueo de receptores GABA B. En esos casos la interferencia con la neurotransmisión colinérgica únicamente produce déficits; pero esos efectos se exageran por manipulaciones farmacológicas que no afectan la ejecución cuando se aplican independientemente. Esas interacciones resaltan la importancia de evaluar la participación de los sistemas neuroquímicos en la declinación de la memoria relacionada con la edad en un contexto amplio. De esta manera la importancia potencial de la disfunción de los sistemas específicos de neurotransmisión relacionados con la edad no pueden casi siempre ser establecidos por medio de modelos de lesión, en los cuales los efectos de manipulaciones experimentales de esos sistemas son medidos independientemente. Por ejemplo, mientras que los efectos moderados sobre la memoria de la depleción de norepinefrina y serotonina pueden sugerir que los cambios relacionados a la edad producidos por esos neurotransmisores juegan un papel casi insignificante en el déficit cognoscitivo, en cambio la potenciación de manipulaciones anticolinérgicas por depleción de norepinefrina y serotonina sugiere que es necesario reevaluar este punto de vista (Decker y McGaugh, 1991). El examen de esas interacciones es también de gran importancia en la evaluación de terapias potenciales para déficits cognoscitivos relacionados con el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Esta consideración es reforzada por la observación experimental de que la fisostigmina incrementa la ejecución de ratas lesionadas en el núcleo basal de Meynert, pero no la ejecución de ratas con depleción de norepinefrina adicional a la lesión de este mismo núcleo (Haroutunian et al., 1990). Como los modelos experimentales están más asociados estrechamente a las condiciones presentadas en la enfermedad de Alzheimer y predicen en forma más exacta los

efectos de la fisiostigmina en la enfermedad de Alzheimer, los modelos animales basados exclusivamente en manipulaciones colinérgicas pueden ser inadecuados para pruebas de drogas.

Los efectos sinérgicos de la manipulación de neurotransmisores son particularmente difíciles de evaluar en casos donde las manipulaciones independientes por sí mismas producen efectos sobre la memoria. Típicamente, una interacción sinérgica es indicada por los efectos de manipulaciones simultáneas, las cuales son mayores que los efectos independientes de las manipulaciones farmacológicas. Por ejemplo, como se ha discutido en el capítulo previo, los antagonistas colinérgicos nicotínicos y dopaminérgicos producen déficits en la ejecución del laberinto radial y la administración simultánea de dosis subefectivas de esos agentes también alteran la ejecución del laberinto radial. Esta interacción entonces puede parecer ser más sinérgica que aditiva. Sin embargo, los efectos umbrales discontinuos observados a menudo sobre la memoria con las manipulaciones farmacológicas de los neurotransmisores complican esta interpretación, ya que la administración subumbral simultánea de dos dosis de una droga exhiben un efecto umbral que también podría ser interpretado como sinérgico usando este criterio. Desde un punto de vista práctico, las interacciones de este tipo sugieren la necesidad de considerar estrategias terapéuticas que involucren múltiples blancos moleculares (Decker y McGaugh, 1991).

### 3.4. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS

La aproximación tradicional para la localización del engrama esta basada en el planteamiento de que las lesiones específicas alteran la recuperación de una respuesta aprendida, la cual puede ser usada para mapear áreas cerebrales que son críticas para la memoria de un hábito en particular (Thompson 1983). A pesar de la importancia fundamental de la información obtenida con este procedimiento, esta técnica también tiene sus limitaciones: las lesiones no discriminan los déficits debido a la eliminación del engrama de aquellos causadas por el acceso interrumpido al engrama o por la interferencia con la expresión de la respuesta aprendida (Bures y Buresova, 1990). Una estrategia más prominente sugerida por Sperry (1959) intenta confirmar el trazo de memoria a través de lesiones y restringir la entrada del estímulo condicionado a una región cerebral determinada. Un ejemplo particularmente importante de esta estrategia es la transferencia interhemisférica del aprendizaje en el cerebro dividido quirúrgicamente (Sperry, 1964) o funcionalmente (Bures y Buresova, 1960, Bures y Buresova y Krivanek, 1974). En un experimento típico del último tipo, una rata aprende una tarea durante el bloqueo de un hemisferio por repetidas ondas de depresión propagante (Leao 1944). La retención es probada durante la decorticación funcional del hemisferio entrenado mientras que el hemisferio deprimido originalmente está intacto. Los resultados pueden dividirse en dos categorías: a) La memoria adquirida con un hemisferio no puede ser recuperada con el hemisferio contralateral cuando se ha establecido un bloqueo funcional en ese hemisferio. Estos resultados indican que el trazo de memoria que se ha formado durante el ensayo de adquisición

está restringido a la región cerebral eliminada por el procedimiento de ablación funcional durante la prueba de retención. b) La memoria adquirida durante la decorticación funcional unilateral puede ser recuperada con el hemisferio contralateral tan eficientemente como a través del mismo hemisferio. Este resultado sugiere que el engrama se ha formado fuera de la región cerebral bloqueada por el procedimiento de ablación funcional durante la prueba de retención que, en el caso de la decorticación funcional, sería en estructuras subcorticales.

Muchos estudios apoyan la hipótesis sobre el desarrollo del engrama pero no son muy específicos acerca de la localización del trazo de memoria. La transferencia del engrama ha sido mejor documentada en el caso de la transferencia interhemisférica del trazo de memoria en el cerebro dividido quirúrgicamente (Sperry, 1964) o funcionalmente, llevado a cabo por repetidas ondas de depresión propagante cortical (Bures y Buresova, 1960). En animales con decusación completa del nervio óptico, el aprendizaje de discriminación del patrón monocular conlleva a la formación de un engrama primario en el hemisferio contralateral al ojo entrenado y un engrama secundario más débil en el hemisferio ipsilateral. Nadel y Buresova (1968) demostraron que en ratas el fortalecimiento relativo de los dos engramas se podría estimar con pruebas de retención en condiciones de hemidecorticación funcional unilateral. Los ahorros más significativos del aprendizaje se encontraron en el hemisferio entrenado respecto al hemisferio no entrenado disponible en el momento de la prueba. El sobreentrenamiento monocular con el ojo derecho aumenta el ahorro del aprendizaje con el hemisferio contralateral, pero sorpresivamente debilita el trazo de memoria en el hemisferio ipsilateral (Lashley, 1929). En este caso la transferencia es facultativa.

La situación cambió dramáticamente cuando la rata fue forzada a usar el ojo izquierdo no entrenado durante la prueba de retención, en este caso la retención fue probada bajo condiciones de transferencia interocular. El acceso del ojo no entrenado al trazo de memoria lateralizado a través del cuerpo calloso conllevó no solamente a una buena ejecución en los ensayos de transferencia, sino que también indujo un fortalecimiento del engrama secundario. Se ha observado que la lectura transcomisural del trazo de memoria tiene disparado un proceso de "escritura recíproca", reproduciendo en conjunto con la entrada sensorial directa el trazo de memoria en el hemisferio derecho. Un trazo de memoria lateralizado puede ser leído ya sea a través de rutas de acceso directo o indirectamente a través de comisuras corticales (cuerpo calloso, comisura anterior). Mientras que en el primer caso, no hay necesidad de copiar la información al otro hemisferio (la transferencia es facultativa) en el segundo caso el acceso indirecto al engrama lateralizado puede disminuir la calidad de la lectura y establecer tanto la necesidad y oportunidad para almacenar la información relevante más cercana a la entrada sensorial empleada recientemente (la transferencia es imperativa).

Mientras que los experimentos expuestos anteriormente fueron realizados a inicios de los años 70', resultados similares han sido obtenidos posteriormente con otras preparaciones. Bell y Gibbs (1977) y Hodge et al. (1981) analizaron los procesos

que subyacen a la transferencia interocular en una tarea de evitación inhibitoria de un ensayo en pollos adultos.

Si nos preguntamos si el mismo principio también se aplica al almacenamiento de la información en el cerebro humano, se podría contestar por el análisis de casos revisados en psicología y neurología parecidos a las condiciones de transferencia imperativa. En estos casos clínicos un paciente con dominancia del hemisferio izquierdo, quien ha sufrido una interrupción traumática del tracto óptico izquierdo será probablemente capaz de comprender palabras escritas proyectadas en el hemicampo visual izquierdo, el cual se encuentra conservado. Tal lectura puede ser mediada por acceso a través del cuerpo calloso al léxico interno en el hemisferio izquierdo. Lo que no se sabe es si este estado será estable. ¿Es posible que el uso continuo de la lectura a través del cuerpo calloso reproduzca gradualmente parte del léxico en el hemisferio derecho? La administración de amital sódico intracarotídeo puede responder estas preguntas: mientras se espera que el lenguaje esté máximamente lateralizado poco tiempo después de la lesión, ¿puede éste aparecer posteriormente en el hemisferio derecho? El test de Wada ha revelado mejoría en la comprensión del lenguaje escrito aún durante el bloqueo funcional del hemisferio izquierdo dominante (Bures y Buresova, 1990). Estos correlatos brindan la posibilidad de que la organización de la memoria humana transcurra por un proceso serial pero puede ser mantenida por procesos en paralelo.

Progresos recientes en la aplicación de la técnica de ablación funcional en estructuras subcorticales (Bures y Buresova, 1990) hicieron posible aplicar el procedimiento del cerebro dividido funcionalmente a tareas que no pueden ser localizadas a nivel cortical. Tassoni, Bucherelli y Bures (1992a) han demostrado que el bloqueo bilateral post-entrenamiento con tetrodotoxina del núcleo parabraquial produce un déficit de memoria aún cuando la droga se halla aplicado 24 horas después de la adquisición. Una amnesia similar se ha alcanzado por bloqueo bilateral con tetrodotoxina de la amígdala alrededor de los 90 minutos post-entrenamiento pero no a las 6 y 24 horas de haber realizado el entrenamiento (Bucherelli-Tassoni y Bures, 1992) o de la corteza insular (Bermúdez-Rattoni, Introini-Collison y McGaugh, 1991). Conexiones recíprocas en serie entre la amígdala y el núcleo parabraquial (Sarter y Markowitsch, 1985), pueden mediar su interacción en los procesos de condicionamiento y la alteración dependiente del tiempo inducida por tetrodotoxina las cuales inducen amnesia retrograda. También esas dos estructuras se consideran que juegan papeles diferentes en la formación del engrama de evitación inhibitoria. De acuerdo a Thompson (1983) la amígdala es esencial para la elaboración del contenido emocional del miedo mientras que el área mesencefálica límbica (la cual puede ser afectada por la administración de tetrodotoxina en el núcleo parabraquial) participaría en la expresión del hábito de evitación inhibitoria. Estudios en aprendizaje y memoria revelan que los cambios más prominentes pueden ser encontrados al realizar lesiones en la amígdala basolateral o amígdala lateral (Nachman y Ashe, 1974: para una revisión completa véase a Sarter y Markowitsch, 1985). Evidencias anatómicas en ratas y monos demuestran que la amígdala basolateral, lateral y corticomediales tiene extensas

interconexiones con regiones corticales e hipocampales (Sarter y Markowitsch, 1985). Roozendaal, Koolhaas y Bohus (1993) demuestran que la amígdala central también se encuentra involucrada en el condicionamiento, más que en el proceso de retención de una respuesta de evitación inhibitoria o evitación activa.

Tassoni et al., (1992b) realizaron bloqueos reversibles de la neocorteza mediante la técnica de la depresión propagante y también en el núcleo parabraquial y la amígdala mediante la inyección de tetrodotoxina, para estudiar la lateralización del engrama de evitación inhibitoria en ratas. En el primer experimento la adquisición del condicionamiento de evitación inhibitoria no fue alterado por la aplicación post entrenamiento de tetrodotoxina en el núcleo parabraquial o la amígdala o en ambas de esas estructuras en el mismo hemisferio, pero hubo un déficit cuando la amígdala y el núcleo parabraquial fueron bloqueados en hemisferios opuestos. Estos resultados indican que un hemisferio cerebral intacto es necesario para la adquisición del aprendizaje, pero aparece un déficit en el aprendizaje cuando un eslabón importante del circuito neural en serie es eliminado de cada lado, ya que se presenta una inadecuada comunicación interhemisférica entre los centros restantes. En el segundo experimento la retención del condicionamiento de evitación inhibitoria adquirido con el cerebro intacto no es alterada por el bloqueo unilateral con tetrodotoxina de la amígdala. En el último experimento la retención del condicionamiento de evitación inhibitoria fue inducido por decorticación funcional del hemisferio ipsi o contralateral respectivamente, mientras que no hubo ningún déficit cuando se realizó el bloqueo de cualquier amígdala. Los autores concluyen que la adquisición del condicionamiento de evitación inhibitoria requiere la interacción ipsilateral de la amígdala y el núcleo parabraquial y que las dos hemicortezas contribuyen diferencialmente a la retención del engrama formado bajo tales condiciones.

Aunque el condicionamiento de evitación inhibitoria es una de las formas mejor estudiadas y simples de conducta adaptativa con un valor de sobrevivencia inmediata su representación neural no es simple. La multiplicidad de los sitios cerebrales que participan en el aprendizaje de evitación inhibitoria indica que los mecanismos que subyacen a este condicionamiento requieren la activación simultánea de muchas entradas en paralelo que convergen para un aprendizaje exitoso, o que esos centros formen redes en serie para una cadena de eventos que median la formación del engrama o contribuyen a la retención. Las explicaciones en serie y en paralelo no son mutuamente excluyentes y su evolución es además complicada por la simetría de los centros cerebrales que duplican el engrama del condicionamiento de evitación inhibitoria en ambos hemisferios. De esta forma la duplicidad en la representación del engrama también ofrece algunas ventajas para el análisis de los circuitos involucrados y particularmente para la separación del sitio de almacenamiento del engrama de las rutas que subyacen a la adquisición y retención (Tassoni et al., 1992b).

Las lesiones unilaterales de la amígdala no producen déficits en el condicionamiento de evitación inhibitoria (McIntyre y Molino 1972) y el bloqueo unilateral post ensayo del núcleo parabraquial no altera la adquisición del condicionamiento aversivo a los sabores (Ivanova y Bures, 1990). El hecho de que el bloqueo bilateral post

adquisición de la amígdala o el núcleo parabraquial produzca únicamente amnesia parcial en el condicionamiento de evitación inhibitoria puede ser debido a la contribución en paralelo de esas dos estructuras en los mecanismos del aprendizaje. En este caso el bloqueo simultáneo de la amígdala y el núcleo parabraquial produce un cuadro amnésico mayor. Sin embargo, ésta no es la situación cuando el bloqueo de la amígdala y el núcleo parabraquial son realizados en el mismo hemisferio. En este caso la respuesta de evitación inhibitoria mantiene la misma fuerza igual que la producida por el bloqueo de una de esas estructuras. Estas evidencias sugieren que hay redes en serie en la lateralización del sistema.

Cuando este sistema ha sido alterado por una lesión el bloqueo de otros eslabones de la misma cadena no empeoran los déficits de aprendizaje. Tal interpretación es apoyada por los hallazgos de que la ubicación contralateral de inyecciones de TTX en el núcleo amigdalino y el núcleo parabraquial causan un déficit similar en el condicionamiento de evitación inhibitoria como el bloqueo bilateral de la amígdala (Bucherelli et al., 1992) o el núcleo parabraquial (Tassoni et al., 1992a,b). Estos resultados indican que el bloqueo de una de esas estructuras altera la actividad de todo el sistema lateralizado y que el déficit resultante no puede ser compensado por conexiones interhemisféricas mediante las interacciones entre los centros cerebrales restantes. En otras palabras, el cerebro requiere una amígdala y un núcleo parabraquial intacto, los cuales proveen el procesamiento de señales de entrada para una adquisición exitosa del condicionamiento pero las conexiones neurales que subyacen en tal interacción están inactivadas funcionalmente.

Este planteamiento está de acuerdo con la amplia evidencia neuroanatómica que demuestra las conexiones recíprocas ipsilaterales predominantes entre la amígdala y el núcleo parabraquial (Sarter y Markowitsch, 1985), las cuales son particularmente importantes para el condicionamiento aversivo a los sabores, pero probablemente también participan en otros tipos de condicionamiento. El bloqueo con tetrodotoxina interrumpe el flujo de impulsos en tractos de fibras y los efectos pueden ser debidos a interferencia con el locus coeruleus ascendente y el sistema del rafé mediano (Conrad, Leonard y Pfaff, 1974), como también con otras conexiones bidireccionales entre el mesencéfalo y los centros límbicos.

Liang (1991) señala que la inyección amigdalina bilateral de lidocaína al 2% aplicada 5 minutos antes de la prueba de retención altera la retención de evitación inhibitoria; induce déficits a los dos días pero no a los 21 días después de la adquisición. Liang, concluye que la integridad amigdalina es requerida para el almacenamiento inicial de la memoria de evitación inhibitoria pero que el engrama se vuelve independiente de la amígdala, la cual no participa en el almacenamiento final.

Experimentos previos que han usado la hemidecorticación por depresión propagante cortical para la lateralización del engrama (Bures y Buresova, 1960), estaban basados en el planteamiento de que el trazo de memoria es almacenado a nivel cortical y que por consiguiente puede ser confinado al hemisferio que está intacto durante la

adquisición. Esta hipótesis fue planteada en el caso de tareas que habían sido completamente reaprendidas cuando la depresión propagante cortical se realizó en el hemisferio entrenado (ejm. aprendizaje de discriminación de patrones; Buresova, Bures y Rustova, 1971; o evitación activa Russell y Ochs, 1961). Para otras tareas este planteamiento no fue confirmado. La respuesta de evitación inhibitoria que se había adquirido durante la hemidecorticación funcional unilateral se podía recuperar con la misma eficiencia con el mismo hemisferio o con el opuesto (Bures et al., 1974). Los resultados de tales experimentos indican que el engrama no se encuentra almacenado a nivel cortical sino a nivel subcortical ya que es igualmente accesible por cualquier hemisferio (Thompson, 1983).

Similar a la amígdala, la neocorteza no es el sitio de almacenamiento del condicionamiento de evitación inhibitoria, pero contrario a la amígdala, la neocorteza representa una entrada importante al engrama subcortical representado asimétricamente, ya que esta asimetría puede ser revelada por los efectos diferenciales ipsi o contralaterales de la hemidecorticación funcional sobre la retención. De esta manera un sustrato anatómico está planteado a través de conexiones recíprocas de la corteza cerebral con el núcleo parabraquial (Divac, Kosmal, Bjorklund y Lindvall, 1978; Saper, 1982) y la amígdala (Krettek y Price, 1977a,b; Ottersen, 1982).

Se ha sugerido que la adquisición y almacenamiento de información son mediados por alteraciones en la eficacia sináptica (Lynch y Baudry, 1984) o el patrón y número de sinapsis alteradas (Greenough y Chang, 1985). Como la memoria involucra eventos rápidos de plasticidad neural fue necesario emplear paradigmas de aprendizajes los cuales son adquiridos rápidamente, para dilucidar los cambios en los componentes específicos dependientes del tiempo y de las áreas cerebrales que intervienen en este proceso. Se espera que estos cambios sean dependientes de energía. La técnica de 2-Deoxiglucosa se considera ideal para estudiar la captación de la glucosa y por consiguiente como índice de cambios en el metabolismo energético (Sokoloff, 1977). En un trabajo experimental, utilizando el condicionamiento de evitación inhibitoria, realizado por Doyle et al. (1990), los cambios en la actividad neural fueron establecidos mediante la administración de un análogo de la glucosa, [<sup>3</sup>H]2-Deoxiglucosa, 50 minutos antes del sacrificio. Los cambios en la captura de [<sup>3</sup>H]2-Deoxiglucosa estaban estrechamente en paralelo tanto en animales entrenados y animales controles, más allá de los 40 minutos después de la adquisición de la tarea; sin embargo, el caudoputamen fue la única estructura que presentó un aumento específico relacionado con la tarea en la captura de [<sup>3</sup>H]2-Deoxiglucosa entre los 20-30 minutos después del entrenamiento. Los cambios a largo plazo en la actividad neural también fueron aparentes en la amígdala y el tallo cerebral, los cuales mostraron un aumento en la captura de [<sup>3</sup>H]-2-DG a las 24 horas. No hubo cambios aparentes específicos a las 48 horas. Esos hallazgos han permitido sugerir que el caudoputamen está involucrado en los eventos iniciales de la adquisición de un condicionamiento de evitación inhibitoria y la amígdala y el tallo cerebral durante los eventos tardíos.



Desde el punto de vista electrofisiológico existen estudios que también apoyan la importancia de las estructuras subcorticales en la consolidación de un condicionamiento de evitación inhibitoria en condiciones de bajo reforzamiento. Lepiane y Phillips (1978) estudiaron los efectos de la estimulación eléctrica unilateral subconvulsivante de baja intensidad en el núcleo basolateral de la amígdala, el caudo-putamen o la substancia negra pars compacta sobre la adquisición y retención de un condicionamiento de evitación inhibitoria. Demostraron que la estimulación de las tres estructuras cerebrales alteraban la retención de la respuesta de evitación inhibitoria. Estos resultados llegan a apoyar un probable sustrato neuroanatómico de procesamiento en serie durante la consolidación de esta tarea.

Otras investigaciones (Fuster, 1980) han señalado la participación del área prefrontal de la corteza cerebral y la región dorsomedial del tálamo que está interconectada recíprocamente con el área prefrontal (Benjamin et al., 1978), en el procesamiento serial de la adquisición del aprendizaje y la memoria y también se ha descrito la participación del área prefrontal en las funciones de la memoria de corto plazo, inmediata o de trabajo, las cuales pueden ocurrir en los estadios iniciales de la adquisición conductual (Isseroff et al., 1982). Gabriel y Orona (1982) registraron la actividad multiunitaria de la corteza prefrontal y el núcleo dorsomedial del tálamo durante el condicionamiento de una respuesta motora de evitación. Los estímulos condicionados negativo y positivo (EC+ y EC-) fueron tonos puros (1kHz y 8 kHz) y el estímulo incondicionado fue un choque eléctrico (1.5-2.0 mA). El objetivo principal fue comparar durante el desarrollo del entrenamiento la actividad neuronal relacionada al estímulo condicionado en la corteza prefrontal y el núcleo dorsomedial del tálamo, de la forma en que se habían obtenido en experimentos anteriores en el sistema mesocorticotálamico límbico adyacente (corteza del cíngulo y el núcleo talámico anterior). Los resultados electrofisiológicos encontrados indican que esos sistemas ejecutan un procesamiento asociativo en paralelo del estímulo relacionado a la tarea; ya que la corteza del cíngulo, presenta mayores descargas al EC+ que al EC- desarrollado en la corteza prefrontal en los estadios más iniciales del entrenamiento, ante la incipiente conducta discriminativa, y al igual que en el núcleo anteroventral las descargas discriminativa en el núcleo dorsomedial se desarrollan en los estadios más tardíos del entrenamiento. Sin embargo, las posibilidades de procesamiento serial de esos sistemas fue sugerido por el hallazgo de que la actividad discriminativa en la corteza prefrontal y núcleo dorsomedial del tálamo se desarrolla con poca latencia y al inicio de los ensayos, respecto a lo que sucede en la corteza del cíngulo y el núcleo anteroventral. Este estudio ofrece correlatos electrofisiológicos sobre la adquisición conductual en la corteza prefrontal y el núcleo dorsomedial del tálamo frente a los correlatos neuroconductuales de los procesos de condicionamiento en serie y en paralelo de la memoria.



### 3.5. MEMORIAS EN PARALELO

Basados en la evidencia experimental, García et al. (1974), ha sugerido que los mecanismos neurales para la asociación de los estímulos al sabor con malestar visceral son independientes de aquellos que subyacen a la asociación de claves exteroceptivas con el dolor cutáneo. Esta hipótesis "del sistema del control neural dual" (García et al., 1974) ha recibido algún apoyo por los resultados de experimentos de lesiones que comparan los efectos del daño cerebral sobre el condicionamiento aversivo a los sabores y el aprendizaje de evitación al choque eléctrico o supresión condicionada. Ratas con lesiones hipocampales totales fueron afectadas en una tarea de evitación inhibitoria pero adquirieron la del condicionamiento aversivo a los sabores (Miller et al., 1975). Lesiones septales producen déficits en una tarea de evitación inhibitoria (McCleary, 1966), pero no en el condicionamiento aversivo a los sabores (Hamilton et al., 1973; McGowan et al., 1972). Daños al hipotálamo lateral han producido déficits tanto en aprendizajes de evitación y escape al choque eléctrico y en aversiones alimenticias (Roth et al., 1973). Sin embargo, ratas con esas mismas lesiones recuperan un condicionamiento aversivo a los sabores aprendidos previamente y pueden aprender nuevas aversiones a los alimentos muchos meses después de la lesión (Schwartz y Teitelbaum, 1974). Los déficits más consistentes en la adquisición de un condicionamiento aversivo a los sabores en ratas han sido observados después de lesiones de la amígdala (McGowan et al., 1972; Nachman y Ashe, 1974). Sin embargo este efecto no parece estar restringido al condicionamiento aversivo a los sabores ya que las lesiones amigdalinas han demostrado que alteran un condicionamiento a un estímulo auditivo pareado con un choque eléctrico (McGowan et al., 1972).

Los datos experimentales también ofrecen evidencias de que la estimulación amigdalina también altera la memoria de una variedad de conductas reforzadas por choques (Gold et al., 1976; Handwerker et al., 1974), que parecen contradecir la hipótesis de que el condicionamiento aversivo a los sabores y el aprendizaje de evitación al choque eléctrico tienen como sustrato diferentes sistemas neurales.

Lepiane y Phillips (1978) a través de experimentos realizados para evaluar los efectos diferenciales de la estimulación eléctrica subconvulsivante de la amígdala basolateral, caudo-putamen o sustancia negra pars compacta en un condicionamiento aversivo a los sabores y de evitación inhibitoria encontraron que únicamente la estimulación de la amígdala basolateral alteraba claramente la retención de ambas tareas de evitación, ya que la estimulación del caudo-putamen o la sustancia negra sólo alteraban la respuesta de evitación inhibitoria. Sin embargo, los efectos diferenciales de estimulación cerebral en las dos clases de aprendizaje de evitación no se pueden tomar como evidencias para la hipótesis de sistemas neurales duales (LePiane y Phillips, 1978).

En la sustancia negra se han encontrado efectos diferenciales en el aprendizaje de evitación inhibitoria cuando se aplica estimulación subreforzante vs reforzante. Los autores han planteado que los efectos alterados de la estimulación de la sustancia negra

ocurren en paralelo pero independientemente de la influencia recompensante de la misma estimulación (Staubli y Houston, 1978).

Bermúdez-Rattoni y McGaugh (1991) señalan que a pesar de las extensas conexiones funcionales entre la amígdala y la corteza insular (Escobar, Fernández, Guevara-Aguilar y Bermúdez-Rattoni, 1989) estas estructuras parecen tener diferente participación en el condicionamiento aversivo a los sabores y de evitación inhibitoria, ya que únicamente las lesiones de la corteza insular con NMDA alteran un condicionamiento aversivo a los sabores, pero la lesión de cualquiera de estas estructuras afectan solamente el condicionamiento de evitación inhibitoria. Otros hallazgos indican que las lesiones excitotóxicas del núcleo basal magnocelular están involucradas en la integración neural de la conducta alimenticia y que su proyección colinérgica a la corteza insular es uno de los sistemas de neurotransmisión implicados. El aprendizaje de evitación inhibitoria también es afectado notablemente (López-García et al., 1993).

Kesner, Berman y Tardif (1992) llevaron a cabo experimentos para examinar los efectos de lesiones del núcleo basal de Meynert, corteza frontal dorsolateral, corteza parietal y amígdala sobre el aprendizaje aversivo a los sabores y la neofobia. Únicamente los animales con lesiones de la amígdala presentaron déficits en un condicionamiento aversivo a los sabores y presentaron neofobia a un sabor novedoso. Esos hallazgos sugieren una disociación entre la función del componente del núcleo basal de Meynert del sistema colinérgico del cerebro anterior basal y la amígdala. Los mismos animales con lesiones del núcleo basal de Meynert fueron probados en la adquisición de una tarea de navegación espacial. Los animales lesionados en el núcleo basal de Meynert presentaron déficits y también los animales con lesiones de corteza parietal. Según los autores esos hallazgos sugieren funciones en paralelo para el componente del núcleo basal de Meynert del cerebro anterior basal y la corteza parietal.

Actualmente sigue aumentando la evidencia de que el cerebro de los mamíferos contiene múltiples sistemas de memorias en paralelo que difieren en el tipo de memoria que están regulando. La primera idea de la existencia de múltiples sistemas de memoria en paralelo viene desde los descubrimientos de Scoville y Milner (1957) donde los pacientes con grandes lesiones del lóbulo temporal tienen un déficit de memoria que es selectivo para cierto tipo de información. Actualmente se ha investigado que existe una doble disociación del fórnix y el núcleo caudado en la adquisición de dos tareas de laberinto acuático. Los resultados indican que las lesiones del fórnix pero no del núcleo caudado alteran la adquisición de la tarea de laberinto acuático espacial, pero solo las lesiones del núcleo caudado alteran la adquisición de la tarea de laberinto acuático de discriminación visual. La doble disociación observada apoya la hipótesis de que el hipocampo y el núcleo caudado son parte de un sistema que difiere en el tipo de memoria en que participan (Packard y McGaugh, 1992; Packard, Cahill y McGaugh, 1994; Packard y White, 1991).

Recientes demostraciones (McDonald y White, 1993) de una triple disociación de las funciones del aprendizaje y la memoria en el hipocampo, la amígdala y el estriado dorsal sugiere que los sistemas neurales centrados sobre esas tres estructuras pueden ser capaces de influir sobre la conducta dependiente de la memoria y las características conductuales de una tarea de aprendizaje. Este estudio investigó los papeles respectivos de estas tres estructuras. Los experimentos realizados evaluaron los efectos de las lesiones en las tres áreas cerebrales evaluando el aprendizaje de laberinto radial de 8 brazos en tres versiones: meta cambiante, preferencia condicionada al estímulo y meta fija. Daños al sistema hipocampal, la amígdala lateral y el estriado dorsal alteraron respectivamente la adquisición de las tareas de meta cambiante, preferencias condicionada de estímulo y meta fija. Esos resultados son consistentes con la hipótesis de que el cerebro del mamífero puede ser capaz de adquirir diferentes categorías de información con diferentes sistemas neurales más o menos independientes. El sistema hipocampal podría adquirir información acerca de las relaciones entre estímulos (O'Keefe y Nadel, 1978); el complejo amigdalino podría asociar información acerca de los estímulos biológicamente significativos (Kapp, Frysinger, Gallagher y Haselton, 1979; Weiskrantz, 1956) y el estriado dorsal podría adquirir asociaciones reforzadas de estímulos-respuestas (Packard, Hirsch y White, 1989).

Si los tres sistemas de memoria trabajan en paralelo en animales intactos, es de interés considerar cómo pueden interactuar en procesos conductuales. El análisis sugerido propone que las demandas de la tarea hacen sensibles a los sistemas de memoria en particular. Tres grandes tipos de interacciones pueden ocurrir y dependen de las demandas de las tareas particulares. Las tareas en la categoría A encajan precisamente la función mnemónica de un simple sistema y los otros sistemas pueden interferir con o ninguna influencia sobre la adquisición de las tareas de la categoría A. Las tareas en la categoría B pueden ser adquiridas por más de uno de los sistemas de memoria con cada sistema actuando aisladamente. Las tareas en la categoría C pueden requerir la función de dos o más de los sistemas para la ejecución exacta (McDonald y White, 1993).

Kemble y Beckman (1970) usaron una tarea de laberinto recto que podría ser un ejemplo de la tarea de la categoría B. Las ratas fueron colocadas al inicio de la caja y se les permitió atravesar un pasillo hasta un caja meta que contenía comida. Ellos reportaron que las ratas con daño a la amígdala presentaron alteraciones en la fase inicial de adquisición de esta tarea comparada con los controles. Sin embargo, el déficit fue temporal ya que después de un sobreentrenamiento la ejecución de los animales sobreentrenados fue indistinguible de las ratas controles. De acuerdo a la hipótesis de múltiples sistemas de memoria en paralelo, en la presencia de una amígdala no funcional esa tarea podría ser adquirida por los sistemas de memoria del estriado dorsal. El sistema amigdalino involucrado en la memoria podría aprender que los rasgos distintivos de la caja fuesen asociados con las propiedades recompensantes de la comida. Debido a la rápida propiedad de adquisición de este sistema (LeDoux et al., 1990) la conducta fue adquirida en relativamente pocos ensayos. El sistema del

estriado dorsal podría adquirir la tendencia de una respuesta asociada con algún rasgo del laberinto. Sin embargo, debido a que el sistema estriatal requiere que la asociación estímulo-respuesta sea reforzada repetidamente antes de obtener una ejecución conductual se van a requerir numerosos ensayos post-lesión para que este sistema opere en la conducta. El que una lesión no produzca amnesia no sirve como prueba de que el área dañada no participe en la función particular de memoria. Con la alta redundancia de conexiones neurales la eliminación de uno de los muchos circuitos en paralelo puede ser inmediatamente compensada por los circuitos restantes (Bures y Buresova, 1990).

Si es cierto que hay múltiples sistemas de memoria en el cerebro de los mamíferos y que ellos trabajan en paralelo, entonces los animales pueden aprender varias cosas simultáneamente acerca de una situación en particular y procesar la información en esos varios módulos (Nadel y Wexler, 1985) como también ser capaces de reproducir firmemente una conducta en diferentes formas (McDonald y White, 1993).

Aunque los tres sistemas cerebrales estudiados son disociables funcionalmente aún no hay una evidencia directa de que ellos puedan adquirir información simultáneamente y en paralelo. McDonald y White (1994) apoyan la idea de que diferentes sustratos neurales en el sistema nervioso del mamífero adquieren diferentes tipos de información simultáneamente y en paralelo. Ellos han realizado experimentos que evalúan la capacidad de las ratas con daño en el fórnix o estriado dorsal para aprender la localización de una plataforma visible en un laberinto acuático. Se evaluó la capacidad del animal para encontrar la plataforma cuando ésta se hubiese sumergido. Las ratas con daño neurotóxico al estriado dorsal adquirieron ambas versiones de la tarea (plataforma visible y sumergida) pero cuando requerían escoger entre la localización espacial que ellos habían aprendido y la plataforma visible en una nueva localización, primero se dirigían a la localización espacial anterior. Las ratas con lesiones en el fórnix adquirieron la versión de la plataforma visible en la tarea del laberinto acuático pero fallaron para aprender acerca de la localización de la plataforma sumergida. Cuando la plataforma visible fue movida a una nueva localización las ratas nadaron directamente hasta llegar al lugar. Esos hallazgos sugieren que en la ausencia de un sistema neural funcional que incluye al estriado dorsal, la información espacial controlaba predominantemente la conducta, aún en la presencia de una clave en la que los animales habían sido reforzados previamente por aproximaciones. En la ausencia de un sistema hipocampal la conducta no fue afectada por la información espacial y las claves reforzadas locales y respondientes fueron incrementadas. Estos hallazgos sugieren que existe un procesamiento en paralelo en el laberinto acuático a través de la evidencia de sistemas de memoria independientes que involucraba al estriado dorsal y el hipocampo donde el primero adquiere asociaciones estímulo-respuesta y el último puede adquirir relaciones entre estímulos.

Persinger, Bureau y Peredery (1994) basados en sus planteamientos de que las conductas complejas tales como el condicionamiento aversivo a los sabores o el aprendizaje de laberinto involucra múltiples estructuras (procesamiento en paralelo)

proponen que la máxima alteración de esas conductas podría requerir el daño a múltiples estructuras no correlacionadas más bien que a una simple estructura o su conexión directa (en serie). Estos autores realizaron un análisis multivariado entre el condicionamiento aversivo a los sabores y el laberinto radial. Los porcentajes de pérdida neuronal en estructuras telencefálicas y límbicas fueron analizados en ratas en las cuales se produjeron convulsiones después de una inyección sistémica de litio/pilocarpina. A pesar del daño multifocal, únicamente la cantidad de daño en la región CA1 del hipocampo y el núcleo basolateral de la amígdala estuvieron fuertemente asociados con déficits parciales del condicionamiento aversivo a los sabores (CAS), mientras que el daño en el tálamo dorsomedial estuvo primariamente asociado con la adquisición del aprendizaje de laberinto radial (LR). No hubo correlación significativa entre CAS y LR. El análisis de regresión múltiple para las estructuras específicas apoyan una delineación más precisa de sustratos neurales del aprendizaje y la memoria y un modelo multimodal (en paralelo) para esos procesos.

Los resultados de este estudio también complementan y agregan información a experimentos previos. La disociación de las respuestas que son atribuidas a la memoria reforzada de patrones espaciales (laberinto radial) y del condicionamiento aversivo a los sabores después de lesiones de diferentes estructuras fue reportado por Dunn y Everitt (1988) quien inyectó ácido iboténico en diferentes regiones cerebrales. Similar a los estudios previos (Dunn y Everitt, 1988; Lafreniere et al., 1992) se ha encontrado que la amígdala basolateral y la región CA1 del hipocampo están más fuertemente asociadas con el olvido del condicionamiento aversivo a los sabores, mientras que el daño cuantitativo en el complejo dorsomedial del tálamo está más fuertemente asociado con déficits en el aprendizaje y memoria del laberinto radial (Best et al., 1990; Ross, 1982; Squire, 1987).

Desde el punto de vista neuropsicológico la memoria no es una simple facultad mental sino que está compuesta de habilidades múltiples y separadas que están mediadas por distintos sistemas cerebrales (Knowlton y Squire, 1993). Estos investigadores señalan que el aprendizaje de categorías semánticas conlleva sistemas cerebrales en paralelo para elementos de memoria y conocimiento de categorías. Una pregunta fundamental acerca de la cognición tiene que ver con la manera en que se adquiere el conocimiento de categoría a través de diversos ensayos. Los pacientes amnésicos ejecutan de manera semejante a los sujetos controles al clasificar patrones novedosos de acuerdo con su pertenencia a la misma categoría. En cambio, los pacientes amnésicos son incapaces de reconocer los patrones de estímulos que habían sido presentados durante el entrenamiento. El aprendizaje de categorías parece ser independiente de la memoria declarativa (explícita) en situaciones de entrenamiento e independiente de las estructuras cerebrales que son esenciales para la memoria declarativa y que están lesionadas en el paciente amnésico. El conocimiento acerca de categorías puede ser adquirido implícitamente al ir acumulando información a partir de múltiples ejemplos.

Alternativamente, el aprendizaje puede reflejar cambios intrínsecos graduales en la neocorteza por medio de los cuales la neocorteza puede ir acumulando conocimientos en forma progresiva, independientemente del hipocampo y estructuras relacionadas.

### 3.6. PARTICIPACIÓN CORTICAL EN EL ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA.

El plan de construcción (Bauplan) del cerebro del mamífero favorece un procesamiento múltiple en paralelo de entrada de información desde las estaciones sensoriales periféricas hacia los niveles superiores de la corteza (Kuhlenbeck, 1978). Markowitsch (1985) señala que la acción específica de la mayor parte de la corteza cerebral es necesaria para el procesamiento efectivo de la información mnemónica.

A partir de los datos clínicos de pacientes amnésicos después de daño cortical, se puede inferir que la lesión cortical tiene que ser masiva para que la retención y almacenamiento de la información mnemónica se encuentren afectadas en general (e.g. Haase, 1978). Muchos hallazgos sobre los trastornos de memoria después del daño neocortical localizado (Milner, 1982) sugieren que la corteza cerebral humana juega un papel indispensable en el procesamiento de la información mnemónica, especialmente en la memoria de largo plazo.

La técnica de ablación funcional utilizando la depresión propagante (Leao, 1944), la cual hace posible entrenar al animal durante la ablación funcional unilateral de un hemisferio y probar la retención después de la recuperación del animal durante el bloqueo del hemisferio contralateral, se ha usado extensamente para estudiar el papel de la neocorteza en varios tipos de aprendizaje (Bures, Buresova y Krivanek, 1974). Mientras que la discriminación sensorial, las habilidades motoras y de evitación activa adquiridas durante la decorticación funcional unilateral no pueden ser evocadas con el hemisferio recuperado (ingenuo) durante la ablación funcional del hemisferio contralateral (hemisferio entrenado), otras tareas de evitación inhibitoria y de respuestas emocionales condicionadas pueden ser evocadas aún bajo las condiciones experimentales presentadas previamente. Tales resultados indican que los trazos de memoria tardíos no están almacenados en la corteza sino más bien a nivel subcortical accesible a través de cualquier hemisferio.

Gallo y Bures (1991) examinaron la posibilidad de lateralización de los circuitos neuronales que median el condicionamiento aversivo a los sabores a través de la combinación de la hemidecorticación funcional y la inyección unilateral de la tetrodotoxina en el núcleo parabraquial. Las ratas que ingirieron sacarina durante la depresión propagante cortical en el hemisferio derecho y recibieron inyección unilateral de tetrodotoxina en el núcleo parabraquial inmediatamente antes de la administración intraperitoneal de LiCl, lograron consolidar el condicionamiento aversivo a los sabores cuando la depresión propagante cortical y la tetrodotoxina fueron aplicadas al mismo

hemisferio, pero no cuando se aplicaron a hemisferios diferentes. Las ratas que ingirieron sacarina con el cerebro intacto y recibieron tetrodotoxina unilateral simultáneamente con la administración de LiCl consolidaron débilmente el condicionamiento aversivo y la evocación de esta tarea fue alterada por la depresión propagante cortical ipsilateral o contralateral durante la prueba de retención. La conclusión postulada es que el condicionamiento aversivo a los sabores requiere la cooperación de centros corticales y subcorticales pero que la formación del engrama subcortical unilateral del condicionamiento aversivo a los sabores no garantiza la lateralización del proceso de evocación.

La respuesta de evitación inhibitoria que se ha adquirido durante la hemidecorticación funcional unilateral se puede recuperar con la misma eficiencia con el mismo hemisferio o con el opuesto (Bures et al., 1974). Los resultados de tales experimentos indican que el engrama no se encuentra almacenado a nivel cortical sino a nivel subcortical, ya que es igualmente accesible por cualquier hemisferio (Thompson, 1983).

Similar a la amígdala, la neocorteza no es el sitio de almacenamiento del condicionamiento de evitación inhibitoria, pero contrario a la amígdala, la neocorteza representa una entrada importante al engrama subcortical representado asimétricamente, ya que esta asimetría puede ser revelada por los efectos diferenciales ipsi o contralaterales de la hemidecorticación funcional sobre la retención (Tassoni, Bucherelli y Bures, 1992b). Sin embargo, debemos tomar en cuenta que estos experimentos fueron realizados con entrenamiento normal y además es necesario estudiar la participación funcional diferencial de la corteza en otros tipos de memoria.

### 3.6.1. CORTEZA INSULAR:

Se ha reconocido que la corteza insular o neocorteza visceral está involucrada en el estrés y reacciones viscerales (van der Kooy et al., 1984). Recibe información visceral y gustativa desde el tálamo (Kiefer, 1985) y envía proyecciones directas al núcleo del tracto solitario (la primera estación de relevo para la información visceral) (van der Kooy et al., 1984). También tiene conexiones con estructuras límbicas, incluyendo la amígdala, el núcleo dorsomedial del tálamo y la corteza prefrontal medial (van der Kooy et al., 1984; Escobar et al., 1989). Además, la corteza insular recibe proyecciones aferentes desde entradas viscerales primarias y límbicas (van der Kooy, 1984).

Evidencias experimentales han aportado datos sobre la participación de la corteza insular en un condicionamiento espacial, en el condicionamiento aversivo a los sabores y de evitación inhibitoria (Bermúdez-Rattoni, Introini-Collison y McGaugh, 1991; Bermúdez-Rattoni et al., 1995).



Las ratas con daño a la corteza insular son deficientes para adquirir y retener un condicionamiento aversivo a los sabores. (Bermúdez-Rattoni et al., 1995). Una posible explicación es que, para el aprendizaje aversivo a los sabores la corteza insular puede ser un sitio permanente de almacenamiento de la memoria, mientras que la amígdala puede servir únicamente en el paso inicial en el almacenamiento de la información (Bermúdez-Rattoni et al., 1987; Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991).

Otros experimentos han demostrado que ratas que recibieron trasplantes corticales fetales en la corteza insular más factor de crecimiento nervioso, mostraron una capacidad de recuperación significativa para adquirir aversiones al sabor en tres tiempos post-trasplantes (15, 30 y 60 días); sin embargo, los grupos trasplantados en la corteza insular mostraron una alteración en la aversión al sabor a los 15 días post-trasplante y recuperaron la capacidad de adquirir la aversión al sabor a los 30 y 60 días post-trasplante. Esos resultados indican que la administración del factor de crecimiento nervioso en los animales con trasplante corticales fetales de corteza insular aceleran la capacidad para adquirir el condicionamiento aversivo a los sabores a los 15 días post-trasplante (Bermúdez-Rattoni et al., 1992; Escobar et al., 1994). Estudios previos han revelado a través del análisis bioquímico que los trasplantes de corteza insular liberan GABA, acetilcolina y glutamato, pero no dopamina en respuesta a la depolarización con  $K^+$ . En cambio, los trasplantes con corteza occipital liberaron GABA y glutamato marcado, pero no acetilcolina (López-García et al., 1990). Esos resultados sugieren que la transmisión colinérgica es importante para el condicionamiento aversivo a los sabores y que la acetilcolina juega un papel significativo en la recuperación conductual mediada por el trasplante.

Hallazgos recientes demuestran que las lesiones inducidas con NMDA en la corteza insular también alteran la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria (Bermúdez-Rattoni et al., 1995).

En otros estudios realizados mediante trasplante en la corteza insular para evaluar la adquisición del condicionamiento de evitación inhibitoria, los resultados demostraron que los grupos controles y los trasplantados con corteza insular más factor de crecimiento nervioso aprendieron la tarea (Escobar et al., 1993).

Una pregunta que había permanecido sin contestar era si la corteza insular estaba involucrada únicamente en los aspectos del aprendizaje del condicionamiento aversivo a los sabores y evitación inhibitoria (adquisición y consolidación) o si juega un papel en la memoria de largo plazo (retención y evocación). Los experimentos realizados para probar la última hipótesis (Bermúdez-Rattoni et al., 1995) demostraron que las lesiones de la corteza insular inducen un déficit significativo en la evocación de ambas tareas, indicando que la corteza insular está involucrada en la memoria de largo plazo, como también en los procesos de aprendizaje (Ormsby, Piña y Bermúdez-Rattoni, 1991). Sin embargo, otros experimentos en ratas lesionadas con NMDA y trasplantadas a los 8 días en la corteza insular con tejido cerebral cortical homotópico con y sin factor de crecimiento nervioso, permitió la recuperación de la capacidad para



evocar un condicionamiento aversivo a los sabores, adquirido a los 4 días pre-lesión. Estos resultados corroboran la hipótesis de que la corteza insular está involucrada en el aprendizaje y evocación del condicionamiento aversivo a los sabores, pero probablemente no está involucrada en el almacenamiento de la memoria de largo plazo (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Bermúdez-Rattoni et al., 1995).

Como se ha demostrado por otras investigaciones descritas previamente, es necesaria una interacción entre el núcleo parabraquial y la corteza ipsilateral para la formación del condicionamiento aversivo a los sabores (Gallo y Bures, 1991). Este conjunto de resultados indica que es posible que la corteza insular sea una estructura importante para la adquisición y consolidación del condicionamiento aversivo a los sabores, y que deben participar las estructuras corticales y subcorticales para la evocación. En otras palabras, es posible que una asa funcional sea establecida entre la corteza insular y el núcleo parabraquial, la cual es responsable para la evocación del condicionamiento aversivo a los sabores.

### 3.6.2. CORTEZA ENTORRINAL:

Otros estudios también sugieren que existen mecanismos en paralelo en la consolidación de la memoria (Izquierdo et al., 1992). La infusión inmediata post entrenamiento de agonistas o antagonistas de receptores glutamatérgicos NMDA, colinérgicos muscarínicos,  $\beta$ -noradrenérgicos o gabaérgicos tipo A en la amígdala, el septum medial o el hipocampo dorsal alteran la memoria en ratas (Izquierdo et al., en prensa; Wolfman et al., 1991). Posiblemente cada una de esas regiones maneja diferentes aspectos o tipos de memoria ya que el condicionamiento de evitación inhibitoria fue afectado por tratamientos administrados en la amígdala, septum e hipocampo, mientras que la habituación a un medio ambiente novedoso fue alterado únicamente por los tratamientos intrahipocampales (Izquierdo et al., en prensa; Wolfman et al., 1991). El condicionamiento de evitación inhibitoria es una tarea aversiva que utiliza la memoria de trabajo y claves olfatorias espaciales. La habituación de la exploración a un ambiente novedoso es en su mayor extensión una tarea olfatoria espacial en la rata (Mizumori et al., 1990). La amígdala estaría involucrada en el procesamiento de alerta y memorias aversivas (Cahill y McGaugh, 1990); el septum medial y el hipocampo juegan un papel en la memoria de trabajo y en el procesamiento de información olfatoria y espacial (Mizumori, 1990). Debido a sus conexiones aferentes y eferentes es probable que el papel jugado por el septum medial y el hipocampo en ese tipo de memoria pueda ser diferente.

La región parahipocampal, particularmente la corteza entorrinal, está directamente interconectada con la amígdala y el hipocampo e indirectamente con el septum medial (Witter et al., 1989). De esta forma la corteza entorrinal se localiza estratégicamente para integrar información relevante de memoria procesada previamente por las tres regiones cerebrales (Ferreira, Da Silva, Medina e Izquierdo,

1992). Pequeñas lesiones restringidas de la corteza parahipocampal en primates causa déficits de memoria más profundos que aquellos producidos por lesiones aisladas o combinadas de la amígdala y el hipocampo (Zola-Morgan, Squire, Amaral y Suzuki, 1989). En un estudio reciente, Sif et al. (1991) midieron la actividad metabólica regional cerebral por incorporación de 2-Deoxiglucosa a los 15 ó 215 minutos del entrenamiento no aversivo en una caja de Skinner. El septum y el hipocampo mostraron un aumento en la captura de 2-Deoxiglucosa a los 15 minutos después del entrenamiento, mientras que la corteza entorrinal solamente a los 215 minutos. Esto sugiere que el septum y el hipocampo son activados antes que la corteza entorrinal, después de la experiencia de aprendizaje. La amígdala no mostró cambios en este estudio, posiblemente porque ésta no fue una tarea aversiva o de un estado de alerta sobresaliente (Izquierdo, 1995).

Ferreira, Da Silva, Medina e Izquierdo (1992) realizaron experimentos que demuestran la participación de la corteza entorrinal en el procesamiento de la memoria tardía después del entrenamiento. Mediante la administración de antagonistas del receptor NMDA, el ácido D-2-amino-5-fosfonopentanoico (AP5) y muscimol, agonista del receptor GABA<sub>A</sub> inyectados bilateralmente en la corteza entorrinal de ratas a los 0, 90, 180 ó 360 minutos después del entrenamiento en una tarea de habituación a un ambiente novedoso o en una tarea de evitación inhibitoria. A los animales se les hizo una prueba de retención a las 22 horas después del entrenamiento en cada tarea. El AP5 y el muscimol fueron amnésicos para ambas tareas cuando se dieron a los 90 ó 180 minutos después del entrenamiento, pero no tenían efecto cuando fueron administrados a los 0 ó 360 minutos después del entrenamiento. En cambio las inyecciones intraamígdala de AP5 o muscimol fueron amnésicas cuando se dieron a los 0 pero no a los 90 minutos después del entrenamiento de evitación inhibitoria. Estos resultados indican que la corteza entorrinal juega un papel tardío pero importante en el procesamiento de la memoria post-entrenamiento y este papel involucra los receptores NMDA glutamatérgicos y es inhibida por receptores GABA<sub>A</sub>. La intervención de la corteza entorrinal en el procesamiento de la memoria post-entrenamiento es subsecuente y podría ser secundaria a la amígdala y otras estructuras límbicas.

Estos hallazgos son consistentes con evidencias previas (Izquierdo et al., en prensa) de que la corteza entorrinal puede participar en el procesamiento de la memoria después de la amígdala, el septum medial y el hipocampo ya que cada una procesa un aspecto diferente de la memoria (alerta y aversividad, memoria de trabajo, información olfatoria/espacial; Gilbert et al., 1991; Mizumori, 1990). La lesión del paciente H.M., quien desarrolló una pronunciada amnesia anterógrada después de la cirugía del lóbulo temporal, probablemente incluía la corteza entorrinal de ambos hemisferios (Squire, 1987). El procesamiento tardío está por determinarse si puede ser llamado consolidación o post-consolidación. Si el uso del término consolidación está restringido para designar la rápida disminución post-adquisición de la labilidad de memoria (McGaugh, 1966) la función está posiblemente asociada con la amígdala, septum medial e hipocampo (Izquierdo y Medina, 1991; Izquierdo et al., en prensa; Wolfman et al., 1991) entonces la corteza entorrinal podría jugar un papel en la post-consolidación.

Otros estudios también han demostrado que la infusión de KN62, un inhibidor específico de la proteína kinasa II dependiente de la calcio/calmodulina, causa amnesia retrógrada en ratas (Wolfman et al., 1994), ya que esta enzima juega un papel crucial en la fase inicial de la potenciación de largo plazo. A varios intervalos después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria (0, 30, 120 ó 240 minutos) en los animales implantados en la región CA1 del hipocampo dorsal y a los 0 a 240 minutos en los animales implantados en la amígdala recibieron una infusión de KN62 (100  $\mu$ mol/unilateral). El KN62 causó amnesia retrógrada completa cuando fue administrada a los 0 minutos después del entrenamiento, ya sea en la amígdala o el hipocampo. La administración a los 30 minutos post entrenamiento produjo una amnesia parcial en el hipocampo, mientras que a los 120 minutos después del entrenamiento en el hipocampo o a los 240 minutos en cualquier estructura no produjo efectos. Esos datos sugieren que la fase inicial de la memoria requiere la actividad intacta de la CAM-II en la amígdala y el hipocampo y apoya la hipótesis de que la memoria involucra la potenciación a largo plazo iniciada en el momento del entrenamiento en ambas estructuras.

Estudios recientes también han involucrado la participación de diferentes receptores de neurotransmisores en el procesamiento de la memoria post-entrenamiento en la amígdala, septum medial o hipocampo de la rata en una tarea de habituación a un ambiente novedoso y en una tarea de evitación inhibitoria (Izquierdo, Da Cunha, Rosat, Jerusalinsky, Ferreira y Medina, 1992). Los resultados sugieren que los mecanismos sinápticos similares en la amígdala, septum medial e hipocampo están involucrados en la consolidación de la memoria: los receptores NMDA, muscarínicos y  $\beta$ -noradrenérgicos estimulan, los receptores GABA-A inhiben este proceso y los receptores  $\beta$ -noradrenérgicos modulan las sinapsis gabaérgicas.

Según los autores estos resultados sugieren que las tres estructuras operan en paralelo en la consolidación de la memoria en la tarea de evitación y es congruente con la idea de que cada estructura puede procesar un componente de la memoria aislado aunque esencial para que se dé el proceso por diferentes atributos aportados ya sea por la amígdala (Cahill y McGaugh, 1990), hipocampo (O'Keefe y Nadel, 1978) y el septum medial (Brioni et al., 1990; Mizumori, Pérez, Alvarado, Barnes y McNaughton, 1990). En estos experimentos se revela la existencia de memorias en paralelo ya que la habituación requiere únicamente el hipocampo para procesar esta memoria pero la tarea de evitación inhibitoria requiere las tres estructuras (Izquierdo et al., 1992).

La amígdala, el septum medial y el hipocampo convergen en la corteza entorrinal/parahipocampal, la cual es aparentemente crítica para la memoria (Zola-Morgan, Squire, Amaral y Suzuki, 1989). Ciertamente la corteza entorrinal/parahipocampal está estratégicamente involucrada en integrar información concerniente a la consolidación de diferentes aspectos o tipos de memoria procedentes de la amígdala, el septum y el hipocampo (Witter et al., 1989). Las lesiones de la corteza entorrinal/parahipocampal se han visto regularmente en la enfermedad de

Alzheimer (Hyman et al., 1990). Las lesiones en la corteza entorrinal de primates son más perjudiciales para la memoria que una eliminación combinada de la amígdala y el hipocampo o el hipocampo y el septum (Squire, 1987; Zola-Morgan et al., 1993). Ueki et al., (1994) también han señalado déficits en la adquisición de un aprendizaje de prevención pasiva y prevención activa debido a lesiones bilaterales de la corteza entorrinal.

Existe una gran cantidad de evidencias que sugieren que la amígdala, el hipocampo, el septum medial y la corteza entorrinal participan en la memoria a través de la potenciación de largo plazo (Izquierdo et al., 1992; Izquierdo et al., 1993). Ésta es inducida en el momento del entrenamiento en las tres estructuras (Jerusalinsky et al., 1992) y en la corteza entorrinal a los 90-180 minutos posteriores (Jerusalinsky et al., 1992; Ferreira et al., 1992). La actividad de la proteína kinasa C y la proteína kinasa II dependiente de calcio calmodulina en el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal son esenciales para la memoria basada en la potenciación de largo plazo (PLP) y además que esas estructuras cerebrales participan finalmente en forma secuencial y por procesos que involucran la PLP en la consolidación de la memoria (Izquierdo y Medina, 1995).

Resumiendo, se puede plantear que la corteza entorrinal procesa información aversiva y espacial y otros tipos de información (Ferreira et al., 1992). Estos datos correlacionan con el hecho de que la corteza entorrinal tiene dos vías monosinápticas y conexiones polisinápticas con la amígdala, hipocampo y septum medial (Witter et al., 1989). Además la corteza entorrinal está íntimamente relacionada con la corteza circunvecina y a través de ésta conecta con muchas áreas corticales asociativas y sensoriales (Witter et al., 1989).

### 3.6.3. NUEVA HIPÓTESIS EN LA BÚSQUEDA DEL ENGRAMA:

Prado-Alcalá (1995) establece que existen estructuras cerebrales que intervienen en serie o en paralelo en el establecimiento de la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo. Durante la adquisición de un condicionamiento es probable que se presente una organización funcional en paralelo en varias estructuras y sistemas neuroquímicos que pueden determinar el procesamiento de la memoria de corto plazo y posteriormente se puede dar un proceso serial hacia la consolidación de la memoria o pueden ser procesamientos de la información completamente independientes (en paralelo) como ha sido demostrado en algunos correlatos neuroconductuales. Sin embargo, Prado-Alcalá (1995) ha postulado que existe una organización funcional en serie entre las estructuras en la etapa final de la consolidación. Las evidencias experimentales no descartan la participación de estructuras cortico-subcorticales en el proceso de consolidación. La proposición de que la activación de ciertas estructuras o sistemas neuroquímicos cerebrales específicos es necesaria para que se lleve a cabo la consolidación de la memoria es aceptada por

todos los psicofisiólogos involucrados en el estudio de este fenómeno. Sin embargo, recientemente este concepto ha sido puesto en duda a partir de una serie de resultados experimentales que aparentemente son incongruentes con dicha proposición. Por ejemplo, se ha reportado que la lesión del caudo-putamen, así como la interferencia con su actividad colinérgica produce estados amnésicos significativos. Por otra parte, dichos tratamientos son ineficaces para producir la amnesia, cuando los sujetos de experimentación son sometidos a un número relativamente elevado de sesiones de entrenamiento (sobrentrenamiento) o a estímulos nociceptivos de intensidad relativamente alta (sobrerreforzamiento) (Prado-Alcalá, 1995).

En otro estudio (Cobos-Zapala et al., 1996) demostraron que la aplicación de picrotoxina o bicuculina en una estructura diferente, la sustancia negra, produce un profundo estado amnésico de la tarea de evitación inhibitoria; pero cuando el mismo tratamiento se aplica a sujetos entrenados con niveles altos de choque eléctrico no se observan deficiencias en la memoria. Estos datos también apoyan la hipótesis sobre procesamiento en serie y en paralelo durante la consolidación de la memoria (Prado-Alcalá, 1995).

La historia de la neuropsicología del lóbulo frontal cursa en paralelo en muchos aspectos a la del estriado (Iversen y Dunnett, 1990). Mishkin (1964) descubrió que las lesiones de la corteza orbital y dorsal dan como resultado diferentes déficits en la ejecución de la memoria espacial y en tareas que involucran control de respuestas. Rosvold (1968) ha presentado hallazgos anatómicos de que en monos y otras especies la corteza frontal proyecta topográficamente al núcleo caudado y que las lesiones electrolíticas al núcleo caudado resultan en déficits de memoria espacial y control de respuestas. Rosvold concluyó que: "la corteza frontal y la cabeza del núcleo caudado tienen funciones similares".

En cuanto a los ganglios basales otros autores también han indicado que las conexiones corticales efectivas en la neocorteza pueden funcionar como el almacén final de información, si éste fue inicialmente adquirido por aprendizaje de contigüidad o por la operación de la ley del efecto dentro del estriado (Miller, 1981). La mayor salida del caudo-putamen es por varias rutas al tálamo y de allí a la neocorteza, particularmente la corteza motora y regiones que están por delante de esta estructura. Este argumento puede deberse a la naturaleza evolucionaria de la corteza en la filogenia respecto al caudo-putamen (Loopjuit y Van der Kooy, 1985; Alexander y Crutcher, 1990).

El fortalecimiento sináptico en el estriado podría ser meramente un fenómeno temporal. Los ganglios basales podrían funcionar únicamente durante la adquisición de una respuesta operante y el registro permanente podría ser almacenado en forma consolidada en la neocorteza, dejando a los ganglios basales descargados de este almacén de información operante y listos de esta manera para nuevos programas motores (Miller, 1981). También se ha reportado que las memorias adquiridas en el hipocampo se almacenan tardíamente en la neocorteza (McClelland et al., 1995).

La ejecución de una tarea adquirida recientemente, pero no una tarea sobreentrenada puede ser alterada por inyecciones de KCl en el caudo-putamen. Esto sugiere que el sitio principal hacia el cual es transferido el trazo de memoria como resultado del sobreentrenamiento es la neocorteza. Ortega, Díaz del Guante, Prado-Alcalá y Alemán (1996) observaron cambios en los receptores muscarínicos cerebrales de la rata después del aprendizaje de evitación inhibitoria. Se aceptaba extensamente que la acetilcolina era necesaria para el aprendizaje y la memoria, pero poco es lo que se conocía acerca del tipo de receptores muscarínicos involucrados en esas funciones. Para investigar este problema usaron diferentes ligandos [<sup>3</sup>H]-N-metil-escopolamina, la cual se une a diferentes receptores muscarínicos, [<sup>3</sup>H]-Pirenzepina, un antagonista del receptor M1 y [<sup>3</sup>H]-Oxotremorina la cual se une principalmente a receptores M2; para evaluar los posibles cambios en la densidad de receptores muscarínicos en neocortezado, hipocampo, amígdala y neocorteza temporo-parietal después de la prueba de retención en una tarea de evitación inhibitoria en ratas entrenadas con bajas y altas intensidades de choque. Después del entrenamiento con bajo reforzamiento hubo suprarregulación del receptor post-sináptico M1 en el neocortezado, el hipocampo y la corteza y una disminución del receptor pre sináptico M2 en el hipocampo, lo cual sugiere una activación colinérgica pre y post-sináptica en esta estructura. Un incremento de receptores M1 y M2 que fue detectado en la corteza en los animales entrenados con alto y bajo reforzamiento, lo cual indica la presencia de un receptor post-sináptico M2 a nivel cortical.

El estudio del paciente H.M. (Squire, 1987) ha permitido separar la memoria de largo plazo en dos sistemas independientes. Existe un sistema de memoria basado en el estriado, separado e independiente del sistema del lóbulo temporal (Packard y McGaugh, 1992) y los estudios de lesión sugieren fuertemente que las memorias de procedimiento o implícitas son procesadas por el estriado (Mishkin et al., 1984). Por otra parte una variedad de datos sugieren que después de las primeras semanas, las memorias declarativas o explícitas son almacenadas en la neocorteza fuera del lóbulo temporal probablemente en forma redundante (Squire, 1987). Las memorias de las tareas estudiadas en ratas podrían caer extensamente en la categoría de las memorias declarativas (Izquierdo y Medina, 1995) y ser estudiadas bajo este planteamiento teórico en la tarea de evitación inhibitoria.

¿Cómo se puede integrar toda esta información en el contexto de la localización del engrama? A partir de las investigaciones realizadas, Prado-Alcalá (1995) ha propuesto un modelo hipotético que puede explicar algunos de los eventos que probablemente ocurren en el sistema nervioso central durante la consolidación de la memoria en tareas instrumentales con baja y alta experiencia de aprendizaje, donde postula que la integridad funcional de un número de estructuras (ejm.: la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el caudo-putamen y la sustancia negra) son necesarias para la consolidación de la memoria de tareas instrumentales que han sido adquiridas a través de un número limitado de ensayos (las cuales pueden ser suficientes para alcanzar una ejecución asintótica) o con un bajo nivel de estimulación aversiva. Las lesiones de cualquiera de esas estructuras produce marcados déficits de la memoria en una extensa variedad de situaciones de aprendizaje. Esto refleja un arreglo en la cual todas esas

estructuras están interconectadas funcionalmente en SERIE, de tal manera que las lesiones u otros tipos de interferencia con la actividad de cualquiera de ellas conlleva a una incapacidad para el establecimiento permanente de la memoria. De acuerdo a este modelo, los diferentes atributos de la experiencia son procesados por diferentes estructuras involucradas en el almacenamiento de la información.

En la medida en que las experiencias de un aprendizaje particular se incrementa (sobrerreforzamiento o sobreentrenamiento), las mismas estructuras (y probablemente algunas otras estructuras) también participan en el proceso de consolidación; sin embargo, en estas circunstancias ninguna estructura en particular es esencial para los procesos de la memoria, ya que sólo alguna de ellas será suficiente. En otras palabras, cuando un sujeto es sometido a una experiencia incrementada de aprendizaje, las estructuras involucradas sufren un rearrreglo funcional, comportándose como si estuviesen conectadas en PARALELO. Así, a pesar de que alguna o algunas de esas regiones cerebrales no tenga una actividad normal, la información derivada de la experiencia de aprendizaje podrá llegar a las otras estructuras, las cuales se encargarán de que los procesos mnémicos correspondientes se lleven a cabo. Este nuevo modelo que propone Prado Alcalá (1995) está representado esquemáticamente en la Figura 4, del Capítulo III).

## CAPITULO III

### ANTECEDENTES PARA EL PRESENTE TRABAJO EXPERIMENTAL

Históricamente se ha hecho una distinción entre aprendizajes simples y aprendizajes complejos (McFarland, 1987; Squire, 1987). De esta forma diferentes categorías de aprendizaje y memoria pueden ser más o menos catalogadas en orden de incremento de complejidad; lo cual hace necesario tomar estas clasificaciones en cuenta al interpretar los resultados experimentales. En esta forma la habituación y la sensibilización son ejemplos de aprendizajes simples. Entre las formas de aprendizajes asociativos se encuentran el condicionamiento instrumental (operante) (Thorndike, 1938; Skinner, 1938) y clásico (Pavlov, 1979). Finalmente, existen aprendizajes de alta complejidad que no son fácilmente explicados en términos de asociaciones fijas y simples entre el estímulo y la respuesta, tales como los aprendizajes discriminativos y perceptuales, aprendizajes conceptuales y mapeo cognitivo (O'Keefe y Nadel, 1978; Hebb, 1949). Tradicionalmente basado en esta clasificación se ha realizado el análisis e interpretación de una gran cantidad de hallazgos experimentales en la investigación del aprendizaje y la memoria.

Naturalmente, la gran polémica en el estudio de los procesos del aprendizaje y la memoria es determinar si la memoria está localizada y cuales son las áreas cerebrales que contribuyen al proceso de aprendizaje y memoria. El conjunto de cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada se denomina engrama y han existido dos grandes teorías con respecto a su localización: la denominada teoría localizacionista y la antilocalizacionista (Squire, 1987).

De acuerdo a los neurocientíficos localizacionistas existen áreas localizadas del cerebro que tienen funciones conductuales específicas. La investigación experimental apoya este planteamiento teórico, demostrando que la lesión o estimulación cerebral localizada produce efectos específicos sobre el lenguaje, los movimientos motores o la visión, etc. (Luria, 1966). De acuerdo a este punto de vista existen áreas cerebrales particulares que puede estar involucradas en la representación de las memorias específicas.

La teoría antilocalizacionista sostiene que la conducta y la actividad mental surge de la actividad integrada de todo el cerebro (Lashley, 1929, 1950); en algunos casos predominan matices de la Teoría del Campo o la Psicología de la Gestalt para explicar el fenómeno.

La reconciliación de las diferentes orientaciones teóricas a nivel experimental apoyan la noción de que no existen áreas específicas para el almacenamiento de una memoria completa (engrama) sino que la representación de los atributos de una



memoria pueden ser finalmente localizadas de una manera altamente específica, de tal forma que la memoria se distribuye en el sentido de que muchas áreas del cerebro están involucradas. La pregunta que surge será entonces: ¿Cuáles son las regiones cerebrales que están involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria, cómo ellas contribuyen y en qué grado son esenciales en el proceso?

John (1972) plantea, en su expresión más amplia que la memoria debe estar distribuida difusamente en muchas áreas del cerebro, es decir, cualquier neurona particular puede participar en el almacenamiento de memorias específicas de una manera probabilística.

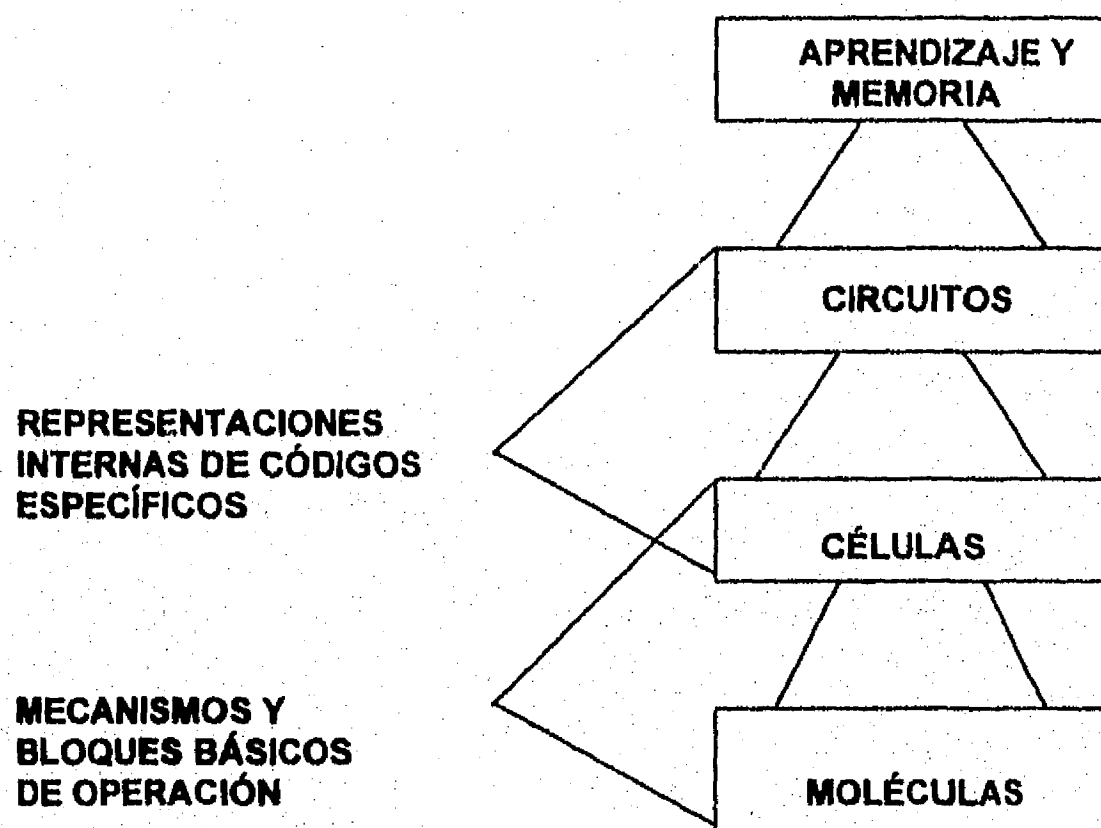
Independientemente del planteamiento teórico, los aprendizajes asociativos investigados bajo diferentes paradigmas neuroconductuales siguen tomando en cuenta: las fases de adquisición de nueva información, (por ejemplo, en un aprendizaje bajo el paradigma de un solo ensayo o durante el curso de varios ensayos de entrenamiento); la consolidación de la información adquirida (un proceso dinámico el cual se asume que toma lugar en un período de tiempo inmediatamente después del ensayo de entrenamiento), la retención o preservación de la información almacenada (en un período más o menos medible: también llamado intervalo de retención); la recuperación de la información aprendida (que se puede evaluar por la expresión de la respuesta aprendida en una prueba de uno o varios ensayos) y la fase de olvido de la información o extinción de la respuesta aprendida (Squire, 1987).

Sin embargo, los investigadores de la consolidación de la memoria, haciendo uso de las fases descritas, están utilizando planteamientos fundamentales de los circuitos electrónicos en serie y en paralelo. Es posible que la eliminación de una estructura cerebral integrada polisensorialmente con otros centros nerviosos altere el circuito en serie y sus funciones correlativas, mientras que la alteración de una estructura cerebral que está conectada en paralelo no necesariamente produce un deterioro severo en la memoria de largo plazo (Persinger et al., 1994). Actualmente se propone la existencia de correlatos neuroconductuales en serie y/o en paralelo durante la consolidación de la memoria. Esta proposición se ve apoyada por estudios en los que se han empleado diferentes metodologías experimentales: morfológicas y neuropsicológicas (Markowitsch et al., 1985; Thompson, 1982; Heilman y Valenstein, 1985) bioquímicos y neurofarmacológicos (Decker y McGaugh, 1991; McGaugh, 1989), neurofisiológicos y electrofisiológicos (Doyle et al., 1990; Gabriel y Orona, 1982; Lepiane y Phillips, 1978).

De acuerdo a una serie de resultados experimentales se comenzó a plantear inicialmente que la acetilcolina estriatal era un neurotransmisor indispensable en los procesos de adquisición y mantenimiento de una respuesta instrumental condicionada (Prado-Alcalá, 1985). Sin embargo, en condiciones de sobreentrenamiento o sobrerreforzamiento no era indispensable su participación (Prado-Alcalá y Cobos-Zapain, 1977; Prado-Alcalá et al., 1978) y aún en casos de un bloqueo generalizado de este núcleo, no se produce un déficit del condicionamiento, por lo tanto, no era

indispensable su integridad neuroquímica, lo que ha llevado a plantear que existía un movimiento del engrama hacia otras estructuras cerebrales (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1979; Prado-Alcalá et al., 1980; Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989; Prado-Alcalá, 1995).

En función de planteamientos teórico-experimentales, (Prado-Alcalá, 1995) sería necesaria la actividad de varias estructuras cerebrales para el establecimiento de la memoria en un condicionamiento, estando conectadas en serie. Sin embargo, cuando los sujetos son sometidos a experiencias incrementadas de aprendizaje, las estructuras involucradas sufren un rearrreglo funcional, comportándose como si estuviesen conectadas en paralelo. Esta aproximación teórica sin embargo, no descarta que el aprendizaje y la memoria son fenómenos de múltiples niveles. Se espera que el cerebro utilice los mecanismos generales, moleculares y celulares "universales" (véase revisión, Apéndice) para codificar las representaciones en circuitos neuronales. Para comprender el contexto concreto de los cambios moleculares y celulares y la explicación de cómo los cambios neuronales resultan en alteraciones conductuales específicas, el código representacional del sistema debe finalmente ser descifrado a nivel de circuitos (Dudai, 1992) (Fig. 3).



**Fig. 3. El aprendizaje y la memoria son fenómenos de múltiples niveles (Modificado de Dudai, 1992).**

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Debido a que no existen investigaciones realizadas en forma sistemática para evaluar el planteamiento teórico de procesamiento de la información mnémica a través de circuitos neuroconductuales en serie y en paralelo en la consolidación de la memoria, se realizó una serie de experimentos. Se consideró que a través de la inactivación funcional de tres áreas cerebrales (el caudo-putamen, la sustancia negra y la amígdala), posterior a un entrenamiento de evitación inhibitoria, mediante estímulos aversivos de diversas intensidades y utilizando el procedimiento de extinción conductual natural, sería posible estudiar no solamente el gradiente amnésico temporal, sino también la probable localización topográfica del proceso de consolidación mediada a través de estos circuitos.

En otras palabras, nuestro planteamiento experimental pretende evaluar si: ¿Existen circuitos en serie entre las estructuras cerebrales encargadas de la consolidación de la información, cuando se aplica un estímulo de intensidad relativamente baja, en un condicionamiento de evitación inhibitoria? ¿Existe una reorganización funcional desde un circuito en serie hacia un circuito en paralelo entre las estructuras cerebrales encargadas del proceso de consolidación de la información derivadas de un sobrerreforzamiento a través del condicionamiento de evitación inhibitoria? (Fig. 4).

## 2. OBJETIVO GENERAL:

**Evaluar la participación funcional del caudo-putamen, la sustancia negra y la amígdala durante la consolidación y reorganización de la memoria a través de circuitos de procesamiento de la información que posiblemente están organizados en serie y en paralelo, cuando se aplican intensidades baja, intermedia y alta de choque eléctrico en un condicionamiento de evitación inhibitoria.**

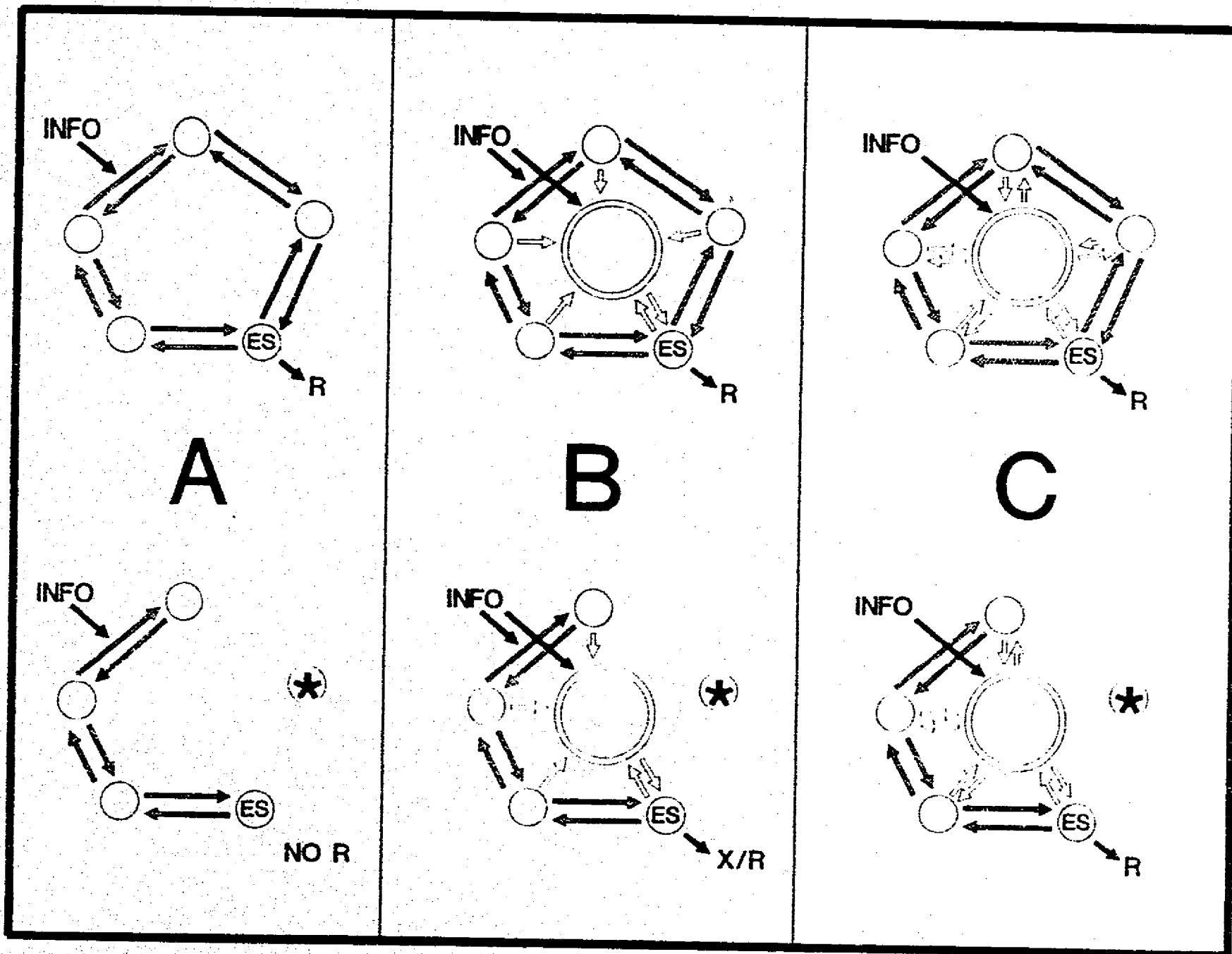
### 3. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar si el caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala están conectados, funcionalmente, en serie durante la consolidación de la memoria en un condicionamiento de evitación inhibitoria con estímulos de baja intensidad de entrenamiento.
- Determinar si el incremento del reforzador negativo induce parcialmente la transferencia del proceso de consolidación de la memoria desde un circuito en serie a través de una reorganización funcional hacia un circuito en paralelo.
- Determinar si el caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala procesan información en paralelo durante la consolidación de la memoria bajo un paradigma de alto reforzamiento en un condicionamiento de evitación inhibitoria.
- Evaluar los mecanismos neuroconductuales de la extinción de un condicionamiento de evitación inhibitoria como indicador de la consolidación de la memoria, a través de la inactivación funcional reversible del caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala.
- Evaluar la participación simultánea de dos estructuras cerebrales en el procesamiento de la información durante la consolidación de la memoria, mediante la inactivación funcional bilateral simultánea, posterior al entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, mediada por diferentes intensidades de choque eléctrico.

Figura 4. Representación esquemática del modelo propuesto por Prado-Alcalá (1995), el cual explica la forma en la cual las vías funcionales convergen información derivadas de una experiencia de aprendizaje. En **A**, durante la adquisición de un aprendizaje, las estructuras o áreas (círculos vacíos) involucrados en el procesamiento y/o almacenamiento de la información (**INFO**) están conectadas funcionalmente en **SERIE** y se retroalimentan recíprocamente; ya que estas estructuras particulares están encargadas de diferentes atributos de la situación de aprendizaje, de tal manera que es necesaria la participación de todas y cada una de ellas para que este proceso se lleve a cabo y así sea posible la ejecución de la respuesta aprendida (**R**) una vez que se han activado los correspondientes sistemas efectores (**ES**) que median la respuesta condicionada (**R**). Cuando se interfiere con la actividad de cualquiera de ellas (\*), cesa el flujo de información necesaria para la consolidación de la memoria y no es posible observar la respuesta aprendida (**NO R**).

En **B**, conforme se incrementa la experiencia de aprendizaje, la información derivada de la situación sigue dos rutas: la original (a través de las estructuras conectadas **EN SERIE**) y, en virtud de una reorganización funcional, parte de la información también sigue por una vía adicional (anillo), **EN PARALELO** con la anterior. Para que se consolide la memoria es necesario que ambas vías sean activadas, como se muestra en **B**. Cuando alguna de las estructuras del sistema deja de funcionar normalmente, entonces solamente se integrará la información que fluye a través de una conexión funcional (**EN PARALELO**), de tal manera que se perderá parte de la información y solamente habrá una consolidación parcial, que se traducirá en una deficiencia de la ejecución de la respuesta (**X/R**).

Por último, cuando el aprendizaje se ha establecido perfectamente, a través del sobreentrenamiento o sobrerreforzamiento, ocurre lo que se representa en **C**. Ahora la información ingresa al sistema solamente a través de las nuevas conexiones que dieron lugar a la activación **EN PARALELO**. Si en estas condiciones se interfiere con la actividad de alguna de las estructuras del sistema, el resto de las estructuras tendrá acceso a la información, estableciéndose la consolidación de la memoria y, por ende, se podrá manifestar la respuesta. En esta situación, a pesar de que todas las estructuras participen en el proceso, ninguna de ellas es indispensable para que éste se realice.



Cambios funcionales hipotéticos durante la consolidación de la memoria con baja (A), intermedia (B), o alta (C) experiencia de aprendizaje (Prado-Alcalá, 1995).

## CAPÍTULO IV

### MÉTODO Y RESULTADOS

#### 1. MATERIAL Y MÉTODOS GENERALES

##### 1.1. SUJETOS:

Se emplearon ratas macho, adultos, de la cepa Wistar con un peso que oscilaba entre 250 a 300 gramos al inicio del experimento. Después de transportarlos del bioterio general de la Facultad de Medicina al bioterio del Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, fueron alojados en cajas de acrílico con comida y agua ad libitum y se mantuvieron en estas condiciones al menos dos días antes del inicio y durante el experimento, bajo condiciones de iluminación constante. Los sujetos fueron asignados al azar a los diferentes grupos.

- a). Integros (no implantados).
- b). Implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen (CP), la sustancia negra (SN) o la amígdala (AMI).
- c). Implantado con cánulas bilateralmente en la corteza parietal (CzP).
- d). Implantados bilateralmente con cánulas en las siguientes combinaciones de estructuras: caudo-putamen y sustancia negra, amígdala y caudo-putamen o sustancia negra y amígdala.
- e). Un grupo control integro, el cual no fue condicionado ni sometido a tratamiento farmacológico.

##### 1.2. FÁRMACOS:

Se utilizaron lidocaína al 2% y solución salina (NaCl) al 0.9%, las cuales fueron administradas directamente de la preparación comercial en las siguientes dosis: la amígdala o la sustancia negra (0.5  $\mu$ l/min/cánula) y en la corteza parietal o el caudo-putamen (1.0  $\mu$ l/min/cánula). Estas sustancias fueron inyectadas en grupos independientes. Las soluciones se administraron a través de una aguja dental # 27 conectada a una microjeringa Hamilton colocada en una bomba de infusión lenta (Sp200i syringe pump). Durante este procedimiento los animales se podían mover libremente en sus cajas individuales, evitando el estrés que podría interactuar con los efectos del fármaco.

Por las razones expuestas en el capítulo previo, algunos laboratorios prefieren estudiar los efectos reversibles de infusiones en áreas discretas del cerebro (Bures y Buresova, 1990; Bures, 1995). Martin (1991) utilizó la técnica autorradiográfica para evaluar la extensión de la inactivación reversible producida por la microinyección de lidocaína (40 µg/µl de salina) y muscimol (1 µg/µl de salina) en volúmenes no mayores de 0.5 µl, midiendo la propagación intracortical de la droga marcada y los cambios locales en la captura de [ $^{14}\text{C}$ ] glucosa producidos por la microinyección. El área de difusión fue de 1.7 mm tanto para la [ $^{14}\text{C}$ ] lidocaína y el [ $^3\text{H}$ ] muscimol en un tiempo límite de 20 min post-inyección. La extensión de las inyecciones de lidocaína disminuyó con el transcurso del tiempo (30-60 min) pero el efecto de la propagación del muscimol permaneció relativamente constante (30-120 min). La radioactividad de la lidocaína disminuyó más rápidamente desde el sitio de la inyección que la radioactividad del muscimol. Los autorradiogramas de glucosa mostraron una región marcadamente reducida de captación de glucosa (1.4 mm para la lidocaína y 1.0 mm para el muscimol) rodeado por una región de menor captación (ligeramente superior a 3.0 mm). Los hallazgos sugieren que en la corteza los efectos de la inactivación local se extienden más allá de la región de difusión de la droga. Estas dos sustancias producen inhibición de la actividad neural en ese tiempo y área determinada, la cual se mide por la disminución de la captura de 2-deoxiglucosa en el tejido alrededor de la punta de la cánula de infusión. Debido a que no hay diferencias en la respuesta entre lidocaína y muscimol se postula que otras sustancias polares disueltas en agua o solución salina presenten constantes de difusión similares al [ $^3\text{H}$ ] muscimol y la [ $^{14}\text{C}$ ] lidocaína.

### 1.3. CIRUGÍA:

Las cánulas para las inyecciones intracraneales fueron colocadas en el animal previamente anestesiado. Las dosis aplicadas se calcularon de acuerdo al peso (Kg) x 0.003 (1 ml de Anestésal, 10 ml de NaCl al 0.9% y 1 ml de atropina) y del peso (Kg) x 0.004 (1 ml de Ketalar y 10 ml de NaCl al 0.9%). Para la colocación de las cánulas, unilateral o bilateralmente, se realizó una cirugía estereotáxica de acuerdo con las coordenadas del atlas estereotáxico del cerebro de ratas de Paxinos y Watson (1982). La representación tridimensional de las estructuras cerebrales es la siguiente:

Corteza Parietal	A.P = Bregma	L=±3	H=-0.5
Caudo-Putamen	A.P = Bregma	L=±3	H=-4.5
Substancia Negra	A.P = Bregma -5.3	L=±2	H=-7.5
Amígdala	A.P = Bregma -2.8	L=±4.5	H=-8.0



Grupos experimentales y controles adicionales fueron implantados bilateralmente en dobles estructuras con la misma técnica de acuerdo con las siguientes combinaciones: CP y SN, CP y AMI, SN y AMI.

Posterior a la cirugía se les administró una dosis de 0.5 ml de Benzetacil para controlar las posibles infecciones post-operatorias. Estas ratas recibieron siete días de recuperación post-operatoria antes de iniciar el proceso de condicionamiento.

#### 1.4. CÁMARA DE CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA:

El entrenamiento en evitación inhibitoria y la prueba de retención se realizó en una cámara con dos compartimentos (A y B) del mismo tamaño (30 x 30 x 30 cm cada uno) construidas de madera y separados por una puerta tipo guillotina. La tapadera de cada compartimento y la puerta guillotina están confeccionadas de lucita de color anaranjado. El piso del compartimento A o de seguridad tiene una rejilla hecha de barras de aluminio (6 mm de diámetro) con una separación de 1.5 cm. La iluminación estaba provista por un foco de 10 watts localizado en el centro de la tapadera del compartimento. Las paredes del compartimento B o de castigo están compuestas de dos placas de acero inoxidable las cuales se encuentran separadas en la mitad del piso por una ranura de 1 cm, dando una forma de V, lo cual permitía que los sujetos hicieran contacto con ellas todo el tiempo y recibieran el choque eléctrico. El compartimento B podría estar electrificado utilizando un estimulador de pulsos cuadrados (Grass-Instruments Co., model S-44) conectado en serie con una unidad de corriente constante (Grass-Instruments Co., model CCUI).

La cámara de condicionamiento está localizada en un cuarto sonoamortiguado y oscuro, provisto de un enmascarador de ruido (BRS/LVE, model AV-902).

#### CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA:

##### Sesión de Adquisición:

En el primer día de entrenamiento (sesión de adquisición), cada sujeto se introducía al compartimento A durante 10 segundos; transcurrido este tiempo se abría la puerta y se medía el tiempo (latencia de adquisición) en que cruzaba y tocaba con las cuatro patas el piso del compartimento B. En ese momento se cerraba la puerta y se administraba un choque durante 5 segundos; después se abría la puerta y el choque se mantenía hasta que la rata escapaba al compartimento A, midiéndose esta latencia

de escape. Las intensidades se especifican para cada experimento, pero los estímulos eléctricos tenían constantes los siguientes parámetros: 100 volts, 50 mseg de duración y 10 Hz. Posteriormente se cerraba la puerta, se desconectaba el choque eléctrico y 30 segundos después se regresaba al animal a su jaula individual dando por terminada la sesión.

Con la ayuda de un sistema de programación electromecánica (BSR/LVE) se permitía la aplicación del choque eléctrico, así como la medición de las diversas latencias.

Un minuto posterior al entrenamiento los sujetos fueron inyectados con la droga correspondiente y regresados al bioterio en sus respectivas jaulas.

#### Sesión de Retención:

Transcurridas 24 horas se programaba una sesión de retención (primera extinción) exactamente igual que la sesión de adquisición. En la sesión de prueba o retención se introducía a los sujetos al compartimento A y se medía la latencia para pasar al compartimento B, con la excepción de que no se aplicaba el choque eléctrico. Si el sujeto no cruzaba en 600 segundos se daba por terminada la sesión y se asignaba una puntuación de 600 segundos.

En algunos grupos se realizaron pruebas adicionales de extinción a las 48, 72 y 96 horas después del entrenamiento, como se describirá en los experimentos correspondientes.

#### 1.5. CÁMARA DE ACTIVIDAD LOCOMOTORA:

La actividad locomotora en ratas depende de interacciones entre factores motivacionales y la activación de estructuras en el SNC, entre las que destacan importantemente los ganglios basales. Para la evaluación de la actividad locomotora se diseñó un equipo, el cual consiste de una caja de acrílico de color negro de 43 cm de largo por 43 cm de ancho y 25.5 cm de altura, la cual tiene acoplados 16 fotodiodos a lo largo de su eje longitudinal. Cuando la rata tiene movimientos, el haz de luz infrarroja se corta, lo cual activa un contador y de esta forma se obtienen las cuentas en relación al tiempo (cuentas por minuto).

Este equipo se uso exclusivamente para evaluar el efecto de la implantación bilateral en combinaciones de dobles estructuras (SN-CP, SN-AMI y CP-AMI). La

actividad locomotora de los animales controles y experimentales se llevó a bajo control de luz, temperatura (22° a 24°C) y entre las 11:00 y las 12:00 del día.

#### 1.6. HISTOLOGÍA:

Al completar los experimentos todas las ratas implantadas fueron anestesiadas y perfundidas intracardiamente con NaCl al 0.9% y formaldehído al 10%. Los cerebros fueron extraídos y conservados en solución de formaldehído durante un tiempo mínimo de una semana antes de realizar las secciones coronales (50  $\mu$ m de espesor) y teñirlas con el método de Nissl, para localizar la punta de las cánulas.

#### 1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados se analizaron de acuerdo con las características de las variables particulares de cada experimento. En todos los experimentos se analizaron separadamente, las latencias de adquisición, de escape y de retención. Los diversos análisis estadísticos fueron realizados en una computadora, utilizando un programa estadístico de la Facultad de Psicología-UNAM.

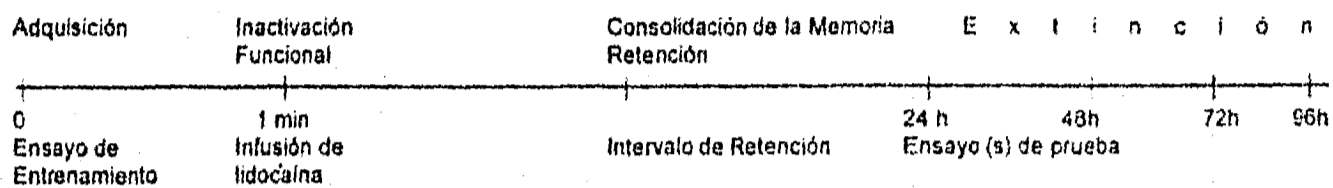
La naturaleza de la variable dependiente de interés (retención) no puede seguir una distribución normal, ya que se eligió un nivel de corte arbitrario (600 segundos). Por lo tanto no es recomendable utilizar herramientas paramétricas, por lo que para determinar si existían diferencias entre los grupos se aplicó un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis), en el caso de los grupos independientes, correspondientes a los experimentos 1, 2, 3 y 5. Cuando se encontraron diferencias significativas con el análisis de varianza, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para determinar entre que pares de grupos estaban las diferencias en la prueba de retención a las 24 horas. Estas pruebas se aplicaron además tanto para las latencias de adquisición y de escape.

En el experimento 4 se realizaron dos tipos de análisis estadísticos no paramétricos: el grupo entrenado con 1.0 mA fue analizado con la estadística previamente descrita por ser grupos independientes. Los grupos entrenados con 2.0, 3.0, 4.0 o 6.0 mA, ya que se trataban de grupos dependientes (con mediciones repetidas), fueron sometidos al análisis de varianza de Friedman. Adicionalmente, se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar las mediciones repetidas de un mismo grupo (extinciones a las 24, 48, 72 y 96 horas).

Sin embargo, la actividad locomotora por ser una variable continua, que sigue una distribución normal, que no está limitada por el tiempo de registro (10 minutos), fue analizada mediante estadística paramétrica, utilizando el análisis de varianza de parcelas divididas y la prueba de Tukey.

Si los valores de probabilidad asociados a las diversas pruebas (U de Mann Whitney, Wilcoxon o Tukey) eran iguales o menores a 0.05 se consideró que en esos casos la diferencia era significativa.

A continuación se representan esquemáticamente las diferentes fases comprendidas en esta investigación (Fig. 5).



**Fig. 5. Fases del proceso experimental.**

## 2. EXPERIMENTOS Y RESULTADOS:

### EXPERIMENTO 1

#### CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA CON INTENSIDAD BAJA DE CHOQUE (Procesamiento en Serie).

De acuerdo con los antecedentes teóricos presentados, Kesner (1986) sugiere que la memoria de largo plazo consiste de un conjunto de huellas, en donde cada huella codifica algún atributo de rasgos de la tarea y que diferentes unidades neurales son responsables para los atributos de una experiencia particular de aprendizaje. En los experimentos con animales se ha demostrado que hay un conjunto de por lo menos cinco atributos imprescindibles que caracterizan la información mnemónica: espacio, tiempo, afecto, percepción sensorial y respuesta.

La organización de esos atributos puede tomar muchas formas utilizando tanto los sistemas seriales y en paralelo (Kesner, 1992) y estar probablemente organizadas en forma jerárquica. Aunque mucha información al respecto de la propiedad de los atributos se ha obtenido de aprendizajes altamente complejos como es el caso de la expresión oral y la lecto-escritura en humanos (Heilman y Valenstein, 1985), sin embargo en aprendizajes asociativos se le han asignado atributos específicos al hipocampo (O'Keefe y Nadel, 1978), caudo putamen (Packard et al., 1989; McDonald y White, 1993), amígdala (LeDoux, 1992), substancia negra y núcleo del raquí dorsal (Fuxe y Jonsson, ver Miller, 1981).

Recientes estudios también han involucrado la participación de diferentes receptores de neurotransmisores en el procesamiento de la memoria post-entrenamiento en la amígdala, el septum medial o el hipocampo de la rata en una tarea de habituación a un ambiente novedoso y en una tarea de evitación inhibitoria (Izquierdo, Da Cunha, Rosat, Jerusalinsky, Ferreira y Medina, 1992). En la tarea de evitación inhibitoria esos mecanismos operan en las tres estructuras y en la habituación operan en el hipocampo. Posiblemente en cada estructura esos mecanismos regulan o consolidan un atributo de la memoria (Kesner, 1986).

Estos resultados, según los autores, sugieren que las tres estructuras operan en paralelo en la consolidación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria y es congruente con la idea de que cada estructura puede procesar un componente de la memoria aislado aunque esencial para que se dé el proceso por diferentes atributos aportados, ya sea por la amígdala (Cahill y McGaugh, 1990), hipocampo (O'Keefe y Nadel, 1978) y el septum medial (Brioni et al., 1990; Mizumori, Pérez, Alvarado, Barnes y Mc Naughton, 1990). En estos experimentos se revela la existencia de memorias en

paralelo, ya que la habituación requiere únicamente el hipocampo para procesar esta memoria, pero la tarea de evitación inhibitoria requiere las tres estructuras.

De acuerdo a un modelo teórico-experimental (Prado-Alcalá, 1995) existen elementos neuroanatómicos que intervienen secuencialmente en el establecimiento de la memoria de largo plazo. Durante el proceso de consolidación de la memoria, en la fase inicial o de adquisición es probable que se presente una organización funcional en paralelo (MCP) en varias estructuras y sistemas neuroquímicos, que se transforma en una organización funcional en serie en la etapa final de la consolidación (MLP) cuando los sujetos son sometidos a un entrenamiento de intensidad baja (Procesamiento en serie).

Estas generalizaciones se han hecho a partir de los experimentos de bloqueo colinérgico estriatal en un condicionamiento normal (Prado-Alcalá, 1985). Sin embargo, no se han hecho experimentos sistemáticos para probar este planteamiento teórico inicial hacia un modelo de memoria de largo plazo con procesamiento serial. Por esta razón el primer experimento se realizó con el propósito de investigar si la consolidación de la memoria en un condicionamiento de evitación inhibitoria con intensidad relativamente baja está mediada por un conjunto de estructuras cerebrales, las cuales están conectadas funcionalmente en serie, seleccionando entre ellas el caudoputamen, la sustancia negra, la amígdala y la corteza parietal y de esa forma se sometió a prueba la siguiente hipótesis:

**La inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% del caudoputamen, la sustancia negra o la amígdala, después de un condicionamiento de evitación inhibitoria, aplicando un estímulo nociceptivo de intensidad relativamente baja, produce pérdida de la memoria de largo plazo.**

## PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de la primera hipótesis experimental se utilizaron 9 grupos independientes de ratas para formar los 6 grupos controles y 3 grupos experimentales, los cuales se sometieron a un entrenamiento en evitación inhibitoria aplicando un choque eléctrico de 1.0 mA. Un minuto después del entrenamiento todos los grupos implantados con cánulas bilateralmente recibieron las dosis de sustancias establecidas. Las ratas fueron distribuidas al azar para formar los grupos controles y experimentales que se presentan a continuación y en la Tabla I.

### Grupos Controles:

- Un grupo sometido a todo el proceso de entrenamiento, pero que no recibió el choque eléctrico (control de habituación).
- Un grupo íntegro.

Experimento 1 Condicionamiento en Evitación Inhibitoria con Intensidad Baja de Choque (Procesamiento en Serie)				
GRUPOS CONTROLES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ /min	Período de Aplicación
Integro	0.0	-	-	-
Integro	1.0	-	-	-
Implantado Cz. Parietal	1.0	lidocaína al 2%	1.0	1' S.A.
Implantado Caudo-Putamen	1.0	NaCl al 0.9%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	1.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	1.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
GRUPOS EXPERIMENTALES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ /min	Período de Aplicación
Implantado Caudo-Putamen	1.0	lidocaína al 2%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	1.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	1.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.

TABLA I. Diseño del Experimento 1. Grupos controles y experimentales.  
Abreviaturas: INT, intensidad del choque; Cz, corteza; S, substancia; NaCl, solución salina. 1' S.A.: un minuto después de la sesión de adquisición.

- Un grupo implantado con cánulas bilateralmente en la corteza parietal, al cual se le administró lidocaína al 2% (1  $\mu$ /min/cánula).
- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró NaCl al 0.9% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

#### Grupos Experimentales:

- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró lidocaína al 2% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

La retención de la tarea fue probada a las 24 horas, con excepción del grupo control sometido a la prueba de habituación, el cual también sirvió como control de "ausencia de aprendizaje" para los siguientes experimentos, por lo que se sometió a un total de 4 sesiones de prueba (ver adelante).

### RESULTADOS

Tanto en éste, como en el resto de los experimentos, se descartaron las ratas cuyas cánulas no estuvieron colocadas en las estructuras deseadas. En la Fig. 6 se muestra la localización de las puntas de las cánulas en el CP, la AMI y la SN.

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 14.1502$ , g.l. = 8,  $p = 0.0779$ ) y escape ( $H = 6.6067$ , g.l. = 7,  $p = 0.4709$ ) no revelaron diferencias significativas.

En el primer nivel de análisis, cuando se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza de la primera extinción (24 hrs) se demostró que hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las latencias de retención ( $H = 57.812$ , g.l. = 8,  $p = < 0.00001$ ).

Con el fin de hacer una exposición más clara de los resultados en el segundo nivel de análisis se especificarán los valores de la prueba U de Mann-Whitney y los niveles de significancia que se obtuvieron que reportan si hubo o no diferencias a un nivel  $\alpha = 0.05$ , pero estos detalles adicionales se podrían además consultar en la Tabla II. En este análisis se obtuvieron los siguientes resultados:

- Se produjo un efecto amnésico en los animales entrenados con 1.0 mA sometidos a la administración de lidocaína (L) respecto a los grupos controles tratados con solución salina (S): SN-L vs SN-S ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0003$ ); CP-L vs CP-S ( $U = 3.500$ ,  $p = 0.0014$ ) y AMI-L vs AMI-S ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0006$ ) (Fig. 7).



- No se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales (SN-L, CP-L y AMI-L).
- No se encontraron diferencias significativas entre los grupos controles entrenados con 1.0 mA (Integro, INT, Corteza Parietal, CzP-L, SN-S, CP-S y AMI-S). En este caso la lidocaína aplicada en la corteza parietal no produjo efecto amnésico comportándose como un grupo control.
- Tanto los grupos experimentales como los grupos controles difirieron del grupo sometido a 0.0 mA (sin choque, S-CH) (Fig. 7).

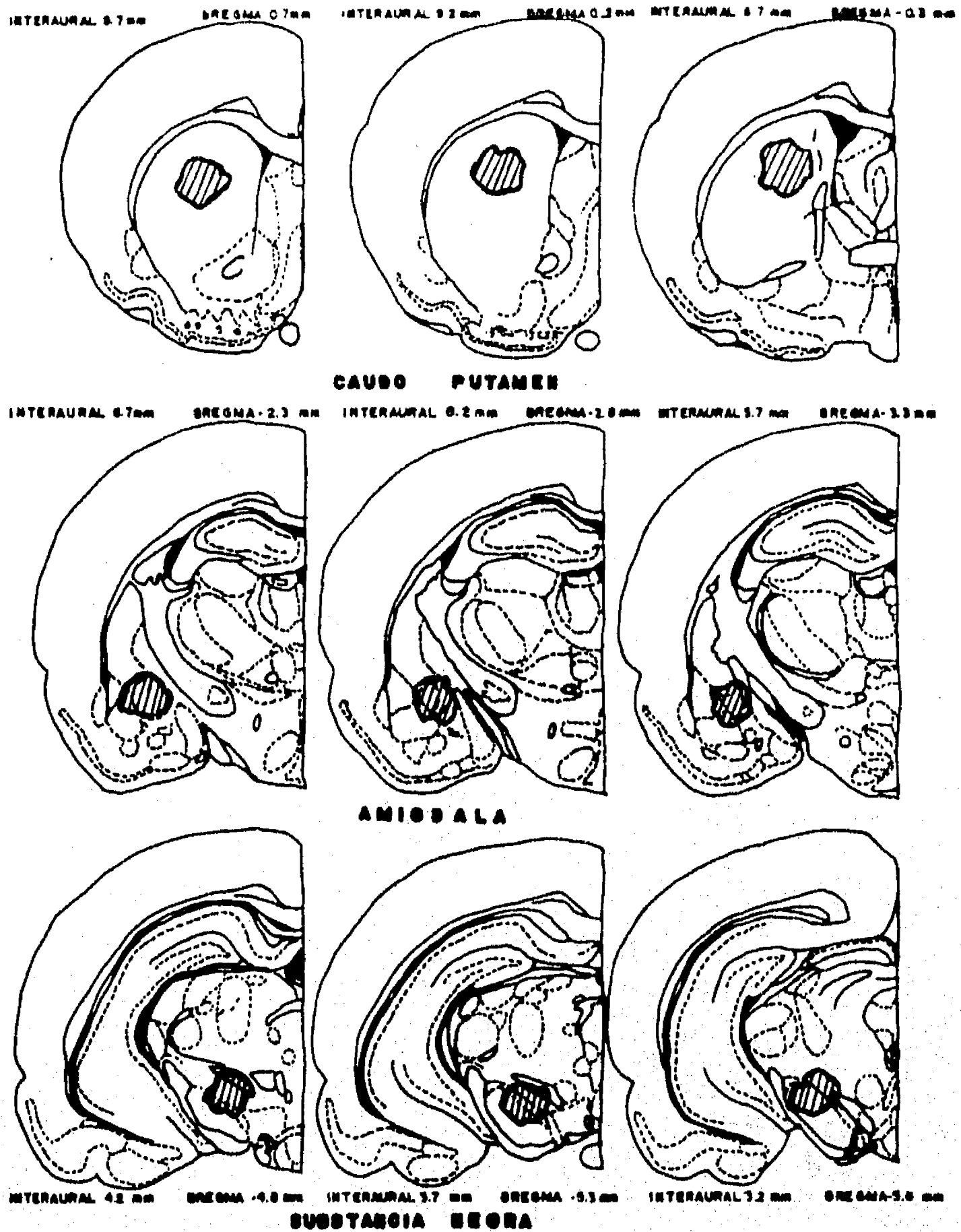


Figura 6.- Representación esquemática de la localización de las puntas de las cánulas en el caudo-putamen, la sustancia negra y la amígdala. (Tomado del Atlas Estereotáxico del cerebro de ratas de Paxinos y Watson, 1982).

GRUPOS	INT	S-CH	CzP-L	SN-S	CP-S	AMI-S	SN-L	CP-L	AMI-L
n	10	8	8	8	8	8	9	8	8
MD	600	11.55	600	587.4	597.4	582.95	51.2	50.95	43.85
S-CH	U=0.000 P=0.0002								
CzP-L	N.S.	U=0.000 P=0.0004							
SN-S	N.S.	U=0.000 P=0.0004	N.S.						
CP-S	N.S.	U=0.000 P=0.0004	N.S.	N.S.					
AMI-S	N.S.	U=0.000 P=0.0004	N.S.	N.S.	N.S.				
SN-L	U=0.000 P=0.0001	U=5.000 P=0.0014	U=0.000 P=0.0003	U=1.000 P=0.0003	U=1.000 P=0.0004	U=0.000 P=0.0003			
CP-L	U=0.000 P=0.0008	U=13.000 P=0.0230	U=0.000 P=0.0004	U=2.000 P=0.0008	U=3.500 P=0.0014	U=0.000 P=0.0004	N.S.		
AMI-L	U=0.000 P=0.0002	U=11.000 P=0.0137	U=0.000 P=0.0004	U=1.000 P=0.0006	U=2.000 P=0.0008	U=1.000 P=0.0006	N.S.	N.S.	

TABLA II: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos controles y experimentales en la primera prueba de retención (1.0 mA). Datos del Análisis de Varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 57.812$ , g.l. = 8  $p < 0.00001$ .

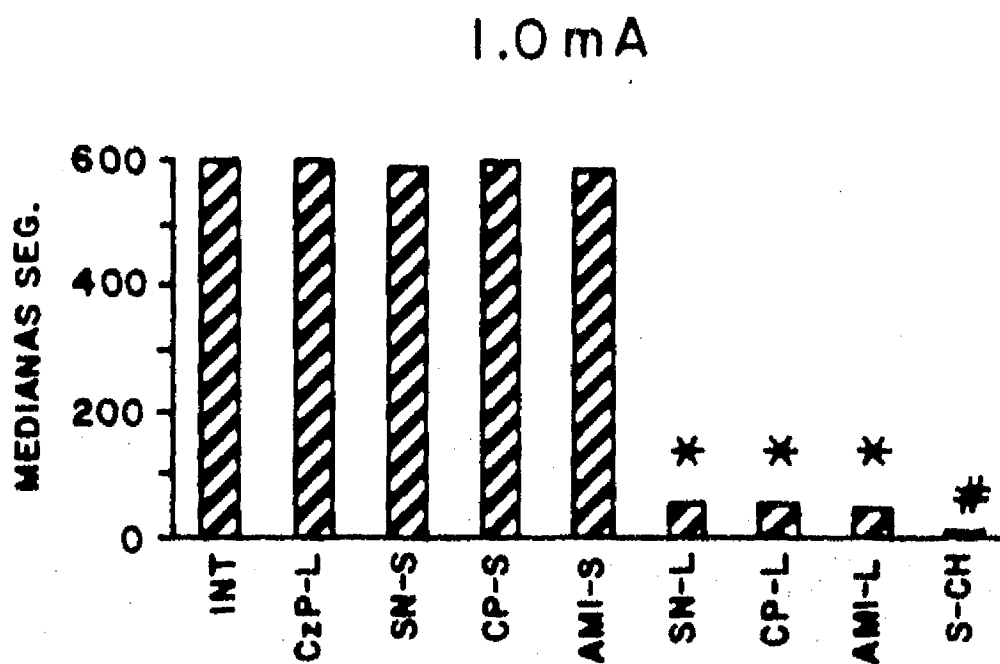


Figura 7: Efectos de la administración de lidocaína sobre los puntajes de retención de un condicionamiento de evitación inhibitoria aplicando una intensidad de 1.0 mA, medidos 24 horas después del entrenamiento. Las abreviaturas son las siguientes: INT, íntegro con choque; CzP, corteza parietal; SN, sustancia negra; CP, caudo-putamen; AMI, amígdala; S-CH, íntegro sin choque; L, lidocaína; S, solución salina isotónica. Las infusiones de L o S fueron hechas un minuto después del entrenamiento. El grupo S-CH difirió significativamente de todos los grupos experimentales (#  $p < 0.05$ ) \*  $p < 0.001$  vs cada uno de sus respectivos grupos controles. No hubo diferencias entre los grupos controles entrenados con 1.0 mA.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos con el primer experimento demuestran que realmente la ausencia del engrama puede ser demostrada más convincentemente utilizando la inactivación funcional de una estructura cerebral (Bures y Buresova, 1990) lo cual demuestra la participación efectiva en la consolidación de la memoria. Durante la adquisición del aprendizaje la actividad neural está intacta así como durante la prueba de retención. Como resultado de los hallazgos experimentales se puede señalar que el déficit de memoria es porque esas estructuras están involucradas en el proceso mnémico. Además, es importante señalar que si la administración de la lidocaína se hizo después del entrenamiento, se puede descartar que los resultados obtenidos sean debidos a alteraciones motoras, motivacionales o perceptuales y se puede afirmar que lo que se está afectando es la memoria.

Este experimento también sirvió para revelar la ausencia del engrama en la corteza parietal, ya que el bloqueo cortical no produjo déficit en la repuesta condicionada y tampoco interfirió con el procesamiento de la información registrada en las otras estructuras.

Los resultados encontrados están de acuerdo con otros experimentos (Prado-Alcalá, 1995) donde se ha demostrado que el bloqueo colinérgico del caudo-putamen (Prado-Alcalá, 1985) o generalizado con KCl (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977; Prado-Alcalá et al., 1978) o lidocaína (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989) también interfiere con el proceso de consolidación en el condicionamiento de evitación inhibitoria, igual que el bloqueo con picrotoxina en la sustancia negra (Cobos-Zapalaín et al., 1996).

Las evidencias también indican que la retención del aprendizaje motivado aversivamente es influido por manipulaciones de la amígdala ejecutadas después del aprendizaje. La estimulación eléctrica post-entrenamiento (Lepiane y Phillips, 1978) las lesiones (Thatcher y Kimble, 1966) y la estimulación química (Decker y McGaugh, 1991; McGaugh, 1989) específicamente las drogas agonistas gabaérgicas (Brioni, 1993), opiáceos (McGaugh et al., 1988) y antagonistas noradrenérgicos y de NMDA (McGaugh et al., 1988; Parent et al., 1992) administrados en el complejo amigdalino producen déficits en el condicionamiento de evitación. Investigaciones donde se ha administrado tetrodotoxina (TTX) en la amígdala (Bucherelli, Tassoni y Bures, 1992) o lidocaína post-entrenamiento en el complejo amigdalino basolateral, producen un déficit de retención en el entrenamiento de evitación inhibitoria (Parent y McGaugh, 1994). Otros estudios también han revelado que la amígdala modula los procesos de memoria en tareas de claves y de laberinto acuático dependientes del caudo-putamen y del hipocampo, respectivamente (Packard, Cahill y McGaugh, 1994).

Los correlatos de estructuras conectadas funcionalmente en serie se habían demostrado previamente en el condicionamiento de evitación inhibitoria (Lepiane y Phillips, 1978).

En el primer experimento se ofrecen evidencias suficientes de que es muy probable que el caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala estén interconectadas funcionalmente en serie para la expresión de un atributo específico de este condicionamiento (por ejemplo: memoria motora, memoria motivacional y memoria emocional) y por lo tanto la inactivación funcional de cualquier estructura produce un déficit en el proceso del condicionamiento. De acuerdo con este planteamiento es probable que la adquisición de información se realice por un procesamiento en paralelo de corto plazo (Sánchez-Alavez et al., 1995) y que posteriormente en la etapa final de la consolidación se integren mecanismos cerebrales en serie durante la consolidación en las mismas estructuras cerebrales. Podría considerarse, para efectos prácticos, que la memoria de corto plazo se procesa en paralelo (Kesner, 1986) ya que es muy difícil establecer que una estructura no participa en el registro de la información (adquisición) cuando no hay un déficit de la respuesta de corto plazo porque quedaría enmascarado por el efecto del paralelismo, aunque pueden existir estructuras que no participan en el procesamiento de la MCP. Sin embargo, también los estudios realizados por Sánchez-Alavez (1995) han demostrado que la memoria de corto plazo se conserva después del bloqueo funcional, mientras que se presenta un déficit en la memoria de largo plazo (como se ha demostrado en el Síndrome amnésico del lóbulo temporal) (Squire, 1987), imprimiendo un carácter serial al procesamiento de doble estadio de la memoria.

## EXPERIMENTO 2

### CONDICIONAMIENTO DE EVITACIÓN INHIBITORIA CON INTENSIDAD INTERMEDIA DE CHOQUE.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio (Prado-Alcalá, 1995) han demostrado que los niveles de entrenamiento intermedio en una tarea reforzada con comida producen un déficit parcial en las tareas de condicionamiento instrumental. Se ha planteado la posibilidad, a nivel teórico, de que cuando se incrementa el entrenamiento la codificación nerviosa para la ejecución de la respuesta condicionada (engrama) es transferida a otra estructura o conjunto de estructuras en el sistema nervioso central. Estas evidencias se han encontrado cuando se produce una interferencia generalizada de la actividad del caudo-putamen sobre diferentes grados de entrenamiento de respuestas instrumentales de presión de palanca en gatos (15, 30, 45 y 60 sesiones). El principal hallazgo de este estudio revela que las microinyecciones de KCl en el caudo-putamen afectan la ejecución instrumental, ya que los animales con menos entrenamiento (15 sesiones) mostraron una abolición total de la respuesta aprendida; en cambio con el sobreentrenamiento (60 sesiones) no se encontró ningún déficit. Sin embargo, hubo un grado intermedio de deficiencia en los grupos entrenados en 30 y 45 sesiones (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1979).

La investigación cerebral desde este punto de vista no apoyaría un modelo estrictamente en serie (Persinger, Bureau y Peredery, 1994). Las investigaciones de Cohen (1985) reportaron que se requería la destrucción de las tres vías neuroanatómicas separadas que regulan el condicionamiento clásico de la frecuencia cardíaca para que desapareciera la respuesta condicionada.

Lesiones de una variedad de regiones cerebrales distintas por lo general interfieren solamente en forma parcial con la misma respuesta. Por ejemplo, lesiones invasivas (producidas por lesiones electrolíticas o por inyección de ácido kaínico) ya sea en el núcleo basolateral de la amígdala o en la corteza insular, atenúan parcialmente el condicionamiento aversivo a los sabores (Dunn y Everitt, 1988; Aggleton et al., 1981). La reducción parcial de conductas más complejas tales como la conducta materna (Peredery et al., 1992) o de aprendizaje de laberinto (Best et al., 1990) por lesiones restringidas de diferentes estructuras cerebrales es un fenómeno conocido.

Estos planteamientos están de acuerdo con la hipótesis propuesta por Prado-Alcalá (1995) (Figura 5), donde se infiere que existe una reorganización desde circuitos en serie hacia circuitos en paralelo cuando se incrementa la intensidad del aprendizaje (sobreentrenamiento o sobrerreforzamiento). Debido a que en casos de reforzamiento intermedio no se puede hablar estrictamente de un procesamiento en serie, ya que en el cerebro surge un proceso de reorganización funcional y por lo tanto se observa un

déficit parcial en la respuesta condicionada, lo que otros autores también podrían denominar rearrreglos de circuitos en paralelo (Persinger, Bureau y Peredery, 1994), es necesario descartar la posibilidad de que el proceso fuese enmascarado por la aceleración en el proceso de consolidación, como ha sido planteada en otros estudios donde se administró tetrodotoxina en el núcleo parabraquial. La toxina se inyectó a diferentes intervalos (inmediatamente después del entrenamiento hasta 96 horas) y con diferentes intensidades de choque eléctrico, después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria. Se encontró que cuando el choque fue de baja intensidad la tetrodotoxina produjo una amnesia retrógrada sin importar el intervalo entre la adquisición y el tratamiento. Cuando los animales se entrenaron con choque de alta intensidad se encontró efecto de la lesión cuando ésta se realizó inmediatamente después y a las 24 horas. A las 48 y 96 horas fue inefectiva. (Bucherelli y Tassoni, 1992).

Estos hallazgos suponen que el tiempo de consolidación de la memoria puede ser significativamente más corto al incrementar el número e intensidad de los estímulos aversivos. Por otro lado, cuando se usan choques más moderados la consolidación del engrama necesita más tiempo (Bucherelli y Tassoni, 1992). De acuerdo con estos planteamientos teóricos en el presente experimento se intentó determinar también si existía una correlación entre el gradiente temporal de consolidación, independiente para cada estructura estudiada: el caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala respecto a la intensidad del estímulo utilizado (2.0 mA). Si existiese un déficit parcial en la consolidación de la memoria, éste podría deberse a un rearrreglo funcional en paralelo, y no a la aceleración del proceso de consolidación.

Basado en estos planteamientos teóricos se procedió a realizar el Experimento 2 con el propósito de aceptar o rechazar la siguiente hipótesis:

**El incremento en el reforzador negativo (2.0 mA) produce un déficit parcial en la consolidación de la memoria cuando se produce una inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala.**

#### PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de la segunda hipótesis experimental se utilizaron 8 grupos independientes de ratas para formar los 5 grupos controles y 3 grupos experimentales, los cuales se sometieron a un entrenamiento en evitación inhibitoria aplicando un choque eléctrico de intensidad intermedia de reforzamiento (2.0 mA), excepto en el grupo no entrenado (0.0 mA). Un minuto después del entrenamiento todos los grupos implantados con cánulas bilateralmente recibieron las dosis de sustancias establecidas. Las ratas fueron distribuidas al azar para formar los grupos controles y experimentales que se presentan a continuación en la Tabla III.



Experimento 2				
Condicionamiento en Evitación Inhibitoria con Intensidad Intermedia de Choque				
GRUPOS CONTROLES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ /min	Período de Aplicación
Integro	0.0	-	-	-
Integro	2.0	-	-	-
Implantado Caudo-Putamen	2.0	NaCl al 0.9%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	2.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	2.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
GRUPOS EXPERIMENTALES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ /min	Período de Aplicación
Implantado Caudo-Putamen	2.0	lidocaína al 2%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	2.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	2.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.

TABLA III. Diseño del Experimento 2. Grupos controles y experimentales. Las abreviaturas corresponden a la Tabla I.

### Grupos Controles:

- Un grupo sometido a todo el proceso de entrenamiento, pero que no recibió el choque eléctrico (control de habituación).
- Un grupo íntegro.
- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró NaCl al 0.9% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

### Grupos Experimentales:

- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró lidocaína al 2% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

La capacidad de retención de todos los grupos fue probada a las 24, 48, 72 y 96 horas después del entrenamiento. En este experimento sólo se analizaron los resultados obtenidos a las 24 horas. Los resultados de las otras pruebas de retención se presentarán en otra sección de la tesis.

## RESULTADOS

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 10.5556$  g.l. = 7,  $p = 0.1592$ ) y escape ( $H = 5.8942$ , g.l. = 6,  $p = 0.4351$ ) no revelaron diferencias significativas.

Los resultados obtenidos mediante el análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis en la primera retención (24 hrs) revelan que hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las latencias de retención ( $H = 47.4864$ , g.l. = 7,  $p = 0.0001$ ).

En el segundo nivel de análisis (ver Fig. 8 y Tabla IV) al aplicar la prueba U de Mann Whitney para comparar pares de grupos en la primera extinción (24 hrs) se obtuvieron los siguientes resultados.

- Los grupos controles de solución salina (SN-S, CP-S y AMI-S) e íntegro (INT) no difirieron entre ellos y tuvieron una ejecución casi perfecta.

- Al comparar los grupos experimentales del caudo-putamen y la amígdala tratados con lidocaína (CP-L o AMI-L) con sus respectivos grupos controles tratados con solución salina (CP-S o AMI-S) se encontraron diferencias significativas, lo cual indica que existe un déficit de la memoria en aquellos grupos (CP-S vs CP-L;  $U = 3.000$ ,  $p = 0.0005$  y AMI-S vs AMI-L;  $U = 6.000$ ,  $p = 0.0007$ ) (Fig. 8).
- No se encontraron diferencias significativas al comparar CP-L vs AMI-L.
- Al comparar el grupo experimental de la sustancia negra tratado con lidocaína (SN-L) vs su respectivo grupo control de solución salina (SN-S) no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, si difiere significativamente del resto de los grupos experimentales: SN-L vs CP-L ( $U = 14.000$ ,  $p = 0.0096$ ) y SN-L vs AMI-L ( $U = 11.000$ ,  $p = 0.0028$ ). Estos resultados revelan que la intensidad de 2.0 mA ejerce un efecto protector en contra de la amnesia cuando se produce la inactivación funcional de la SN-L como si fuera un efecto todo o nada (Fig. 8).

GRUPOS	INT	S-CH	SN-S	CP-S	AMI-S	SN-L	CP-L	AMI-L
n	8	8	8	9	9	9	9	10
MD	600	11.55	600	600	600	578.3	235.8	183.85
S-CH	U=0.000 P=0.0004							
SN-S	N.S.	U=0.000 P=0.0004						
CP-S	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.					
AMI-S	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.	N.S.				
SN-L	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.	N.S.	N.S.			
CP-L	U=3.000 P=0.0007	U=0.000 P=0.0003	U=9.000 P=0.0047	U=3.000 P=0.0005	U=8.000 P=0.0021	U=14.000 P=0.0096		
AMI-L	U=3.000 P=0.0005	U=1.000 P=0.0003	U=6.000 P=0.0013	U=2.000 P=0.0002	U=6.000 P=0.0007	U=11.000 P=0.0028	N.S.	

TABLA IV: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos controles y experimentales en la primera prueba de retención (2.0 mA). Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 47.4864$ , g.l. = 7,  $p < 0.0001$ .

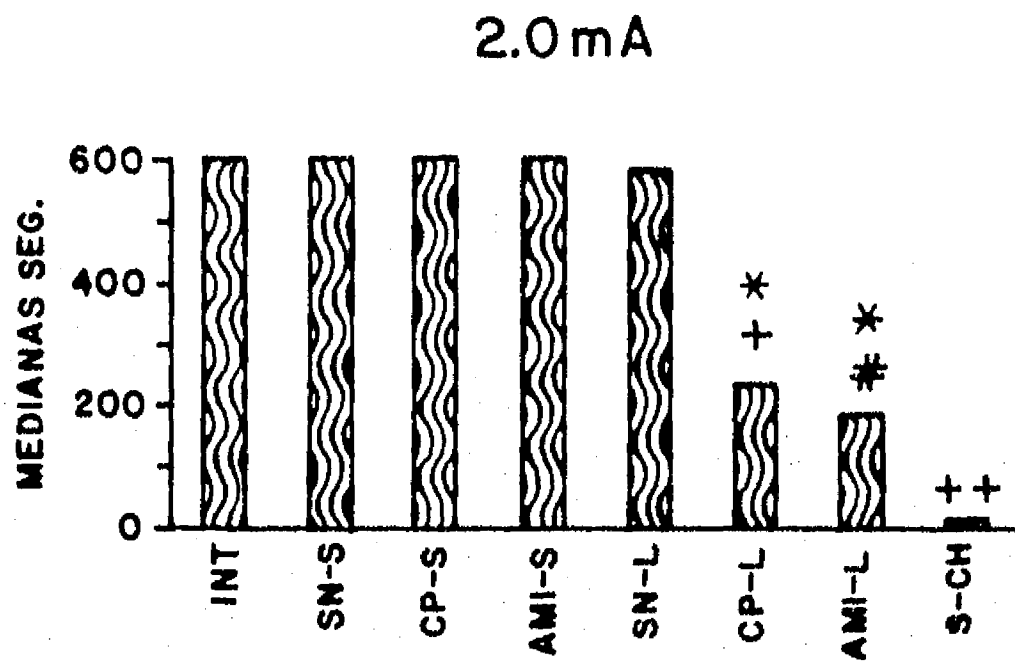


Figura 8. Efectos de la administración de lidocaína sobre los puntajes de retención de un condicionamiento de evitación inhibitoria aplicando una intensidad del 2.0 mA, medidos 24 horas después del entrenamiento. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 6. \*  $p < 0.01$  vs SN-L; +  $p < 0.001$  vs CP-S; #  $p < 0.001$  vs AMI-S. Todos los grupos difirieron significativamente del grupo S-CH (++  $p < 0.0005$ ). No hubo diferencias entre los grupos controles entrenados con 2.0 mA.

## DISCUSIÓN

Los datos derivados del condicionamiento de evitación inhibitoria utilizando una intensidad de 2.0 mA y al producir una inactivación funcional reversible con lidocaína, sugieren que es muy probable que en la substancia negra ocurra un rearrreglo funcional conectándose en paralelo con otras estructuras. Una explicación alternativa es que se acelere el proceso de consolidación. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos se puede plantear que es muy probable que ocurra un procesamiento en paralelo ya que al inactivar funcionalmente el caudo-putamen o la amígdala, conservando intacta la substancia negra, no se obtuvo una recuperación total de la memoria, la cual debería mantenerse si se hubiese acelerado el proceso de consolidación.

El fortalecimiento sináptico en el estriado podría ser meramente un fenómeno temporal. Los ganglios basales podrían funcionar únicamente durante la adquisición de una respuesta operante y el registro permanente podría ser almacenado en forma consolidada en la neocorteza, dejando a los ganglios basales descargados de este almacén de información operante y listos de esta manera para nuevos programas motores (Miller, 1981). Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín (1979) brindan evidencias directas de que la memoria para una respuesta operante está localizada inicialmente en el estriado, pero se mueve el engrama a otra localización después de un entrenamiento adicional.

Otra hipótesis sobre el papel que juega la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria sugiere que esta estructura modula la plasticidad que se da en otro lugar del cerebro (McGaugh et al., 1995). De acuerdo con este punto de vista la amígdala juega un papel temporal en la regulación de cambios inducidos por el aprendizaje. Se ha sugerido que las representaciones creadas por la amígdala son temporales y que el almacenamiento de la memoria de largo plazo ocurre en otro lugar, probablemente en la neocorteza (Kesner, 1992).

En el caso del condicionamiento de evitación inhibitoria el globo pálido interno sería una estructura que no interviene en el proceso de consolidación de la memoria, pero sí forma parte importante del sistema eferente del estriado encargado de la ejecución de la respuesta condicionada, ya que únicamente la inactivación funcional con lidocaína del globo pálido interno, inducida antes de la prueba de retención produce un estado amnésico significativo en la ejecución de la tarea (García-Montañez, 1994). En estas condiciones la participación nigral no sería tan significativa como vía eferente o en el mismo proceso de integración mnemónica, ya que otras estructuras pueden integrar la información como se ha demostrado en este experimento. Cobos-Zapalaín et al (1996) demostraron que la aplicación de picrotoxina o bicuculina en la substancia negra produce un profundo estado amnésico de la tarea de evitación inhibitoria; pero cuando el mismo tratamiento se aplicó a sujetos sobrerreforzados no se presentaron estas deficiencias.

Este efecto sobreprotector todo o nada en contra de la amnesia retrógrada también se ha reportado en estudios a nivel sistémico. Dentro de un cierto rango de intensidades aversivas los receptores de acetilcolina deben estar activos, ya que la consolidación no ocurre cuando se administra escopolamina sistemáticamente, pero una vez que se alcanza una intensidad alta el bloqueo con escopolamina es inefectivo en producir amnesia, porque probablemente otro sistema neuroquímico "en paralelo" se ocupa de las funciones de memoria que han sido realizadas por la acetilcolina (Cruz-Morales et al., 1992). Esta propuesta no implica que en condicionamientos de sobrerreforzamiento los sistemas colinérgicos no están involucrados en la consolidación de la memoria. Esto implica que muchos sistemas pueden estar simultáneamente involucrados de tal forma que cuando un sistema neuroquímico está funcionalmente alterado la actividad concurrente de otros sistemas son suficientes para el desarrollo de la memoria (Quirarte, 1993). Los experimentos planteados señalan que el efecto del sobrerreforzamiento se establece como una función todo o nada (Quirarte et al., 1993; Cruz Morales et al., 1992). La propuesta de sistemas de neurotransmisión en serie y en paralelo en la consolidación de la memoria también ha sido planteada por Decker y McGaugh (1991).

Otros hallazgos que pueden apoyar el procesamiento en paralelo (Prado-Alcalá, 1995) o ambos procesos (aceleración de la consolidación y reclutamiento de estructuras) (Parent y McGaugh, 1994), más que un proceso exclusivo de aceleración de la consolidación (Bucherelli y Tassoni, 1992), es el hecho de que en el entrenamiento con esta intensidad (2.0 mA), la amígdala y el caudo-putamen además de participar activamente en el proceso de consolidación siguen manteniendo una interacción funcional en serie probablemente con estructuras desconocidas independientes de la sustancia negra (por ejemplo el hipocampo), ya que no se observa el efecto protector cuando se produce la inactivación funcional del caudo-putamen y la amígdala, lo que indicaría que los procesamientos en serie y en paralelo no son mutuamente excluyentes.

Además es importante señalar que el proceso de consolidación de evitación inhibitoria toma diferentes intervalos de tiempo, variando el consenso entre los autores. En el caudo-putamen anterior el bloqueo colinérgico con atropina no tiene efecto 15 ó 30 minutos después del entrenamiento (Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981) o con escopolamina a los 15 minutos post-entrenamiento (Díaz del Guante, Cruz Morales y Prado-Alcalá, 1991). En la amígdala el bloqueo con tetrodotoxina (TTX) alrededor de los 90 minutos tuvo su máximo efecto amnésico y no se presentó el déficit a las 6 horas (Bucherelli, Tassoni y Bures, 1992) o con lidocaína en el complejo basolateral tuvo su máximo efecto a las 6 horas, pero no a las 24 horas (Parent y McGaugh, 1994), mientras que en la sustancia negra el bloqueo con TTX, interfería con la consolidación alrededor de las 24 horas (Lorenzini, 1994). Sin embargo, la ejecución fue inversamente proporcional al gradiente de amnesia retrógrada en esta tarea siendo mínimo el ahorro del aprendizaje en el caudo-putamen (con período más corto de consolidación) y en la amígdala (período intermedio) pero fue máximo en la sustancia

negra (con máximo tiempo de consolidación), indicando que probablemente no sea por un mecanismo exclusivo de aceleración del proceso de consolidación. Si este fuese el caso las estructuras seguirían procesando en serie a intensidades altas, pero no existiría un proceso de reclutamiento de nuevas estructuras. Otra posibilidad es que realmente se necesitaría bloquear la estructura antes del entrenamiento en el caso exclusivo de la sustancia negra, porque el gradiente de amnesia retrograda no provee una medición directa del tiempo requerido para la consolidación de la memoria de largo plazo. Los resultados no necesariamente indican que hay un gradiente amnésico máximo y mínimo, sino que pueden simplemente indicar que la efectividad de la alteración producida por el tratamiento está limitada a las condiciones experimentales en particular que se han usado (McGaugh y Gold, 1976). Sin embargo, en última instancia el fenómeno de reorganización puede usar ambos mecanismos aunque predominantemente serán los circuitos en paralelo por los razones expuestas. En este experimento se puede inferir que es particularmente importante la participación de la amígdala y el caudo-putamen en la consolidación de la respuesta de evitación inhibitoria en un tiempo aproximado entre 15 minutos a 6 horas, porque el incremento de la intensidad no produce un efecto protector.



### EXPERIMENTO 3

#### CONDICIONAMIENTO DE LA EVITACIÓN INHIBITORIA CON INTENSIDAD ALTA DE CHOQUE.

Existen suficientes evidencias de que las tareas condicionadas con altas intensidades de choque eléctrico o reforzamiento ejercen un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada. Este efecto protector se ha encontrado en el sobreentrenamiento con 30 sesiones en tareas instrumentales (condicionamiento operante), ya que no se encuentra ningún déficit cuando un grupo de gatos fueron sometidos a un bloqueo colinérgico mediante la aplicación de atropina (Prado-Alcalá y Cobos-Zapialn, 1977) o en ratas sometidas a 25 sesiones de sobreentrenamiento a las cuales se les aplicó escopolamina (Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980). En el condicionamiento de evitación inhibitoria (0.25 mA, 0.50 mA y 1.0 mA) sólo los animales inyectados con atropina y entrenados con 0.50 mA ó 1.00 mA no presentaron déficits (Giordano y Prado-Alcalá, 1986). En estos tres experimentos, los tratamientos se aplicaron en el núcleo caudado.

Para descartar la posibilidad de que estuviese participando otro sistema neuroquímico en el caudo-putamen (Prado-Alcalá, 1995) se realizaron bloqueos generalizados con KCl en el núcleo caudado de gatos entrenados en tareas instrumentales (15, 30, 45 ó 60 sesiones) y sólo los animales entrenados con 60 sesiones no presentaron déficits en la respuesta (Prado-Alcalá y Cobos-Zapialn, 1979). En los experimentos realizados con el condicionamiento de evitación inhibitoria (0.2 mA, 0.3 mA ó 0.4 mA) sólo los sujetos entrenados con 0.4 mA presentaron una ejecución casi perfecta. Esta ejecución con 0.4 mA es independiente de la acetilcolina y de los sistemas neuroquímicos en el caudo-putamen (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989), como se había demostrado para el bloqueo generalizado con KCl en tareas sobreentrenadas (Prado-Alcalá y Cobos-Zapialn, 1979).

Otro estudio sistemático realizado a través de lesiones electrolíticas en tres estructuras cerebrales (Markowitsch, Kessler y Streicher, 1985) también ha probado la capacidad que tiene el cerebro de la rata para adquirir o retener tareas específicas de aprendizaje, los cuales han sido probados bajo condiciones de múltiples lesiones y entrenamiento variable. Las lesiones seriales se realizaron en a) la corteza del cíngulo y pre frontal medial; b) el tálamo dorsomedial y anterior y c) el hipocampo dorsal ventral. Los siete grupos de ratas fueron asignadas experimentalmente en un primer grupo que recibió lesiones en las tres estructuras antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa y alternancia retardada. Los grupos 2, 3 y 4 recibieron lesiones en diferentes combinaciones de dos de tres estructuras antes de la adquisición de la tarea. El grupo 5 aprendió primero ambas tareas y recibió entonces la lesión cortical medial; siendo entrenado posteriormente hasta alcanzar un criterio de ejecución. Adicionalmente se le hizo una lesión talámica y se hizo prueba de reaprendizaje hasta alcanzar el criterio por segunda vez. Finalmente se realizó una lesión hipocámpica y se

hizo una última prueba de aprendizaje. Los grupos 6 y 7 también adquirieron previamente ambas tareas, después que recibieron 240 (grupo 6) ó 1,280 (grupo 7) ensayos de sobreentrenamiento. Después de este procedimiento las tres estructuras fueron lesionadas serialmente antes de realizar la prueba conductual en las dos tareas de aprendizaje.

En el grupo 1 únicamente fue satisfactoria la adquisición de la tarea de evitación activa, mientras que los grupos 2-4 adquirieron ambas tareas. Post-operatoriamente, la ejecución del grupo 5 fue inferior al del grupo 6 en ambas tareas y el grupo 7 fue el más exitoso de todos los últimos 3 grupos. Estos resultados llevan a concluir que las lesiones en serie con entrenamiento intermitente entre las lesiones tiene efectos protectores sobre el aprendizaje y apoyan la hipótesis de la importancia de la práctica de la tarea aprendida que brinda la experiencia conductual (visto a través de un mejor ahorro del aprendizaje). Se puede proponer que el sobreentrenamiento conlleva a un almacenamiento extensamente distribuido de la información en el cerebro. El proceso de difusión extensa de la información puede ser alterado (o al menos retardado) por lesiones que se hacen brevemente después de la adquisición de la tarea o la readquisición de la tarea (como es el caso del grupo 5).

Markowitsch et al., (1985) proponen que una o dos estructuras: el neocórtex (Divac, 1972) y los cuerpos mamilares (Thompson, 1974) pueden tomar las funciones normalmente controladas por las tres complejas estructuras lesionadas en este experimento. Lesiones de esas dos estructuras resultan en alteraciones conductuales similares a aquellas de la corteza prefrontal, tálamo dorsomedial e hipocampo.

Los autores proponen que la capacidad de los animales del grupo 6 y 7 para mantener la ejecución en ambas tareas es debido principalmente a la conservación neuronal (Le Vere, 1975) y a la distribución del engrama dependiente del entrenamiento a través de extensas regiones, principalmente la corteza cerebral.

Resumiendo, los resultados experimentales presentados nos llevan a plantear que después de una experiencia incrementada de aprendizaje (aumentando la intensidad del choque eléctrico o el número de ensayos de entrenamiento) las estructuras involucradas se reorganizan y se conectan funcionalmente en paralelo. En otras palabras, la inactivación funcional de cualquier estructura que participa en la consolidación de la memoria (Experimento 1), en condiciones de sobrerreforzamiento no son necesarias para el desarrollo de este proceso. El Experimento 3 fue planteado para aceptar o rechazar la siguiente hipótesis.

**Un incremento mayor en la intensidad del reforzador negativo impedirá el cuadro de amnesia retrógrada experimental cuando se realiza una inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, posterior a un condicionamiento de evitación inhibitoria.**

Experimento 3 Condicionamiento en Evitación Inhibitoria con Intensidad Alta de Choque (Procesamiento en Paralelo)				
GRUPOS CONTROLES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ l/min	Período de Aplicación
Integro	0.0	-	-	-
Integro	3.0	-	-	-
Implantado Cauda-Putamen	3.0	NaCl al 0.9%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	3.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	3.0	NaCl al 0.9%	0.5	1' S.A.
GRUPOS EXPERIMENTALES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ l/min	Período de Aplicación
Implantado Cauda-Putamen	3.0	lidocaína al 2%	1.0	1' S.A.
Implantado S. Negra	3.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.
Implantado Amígdala	3.0	lidocaína al 2%	0.5	1' S.A.

TABLA V. Diseño del Experimento 3: Grupos controles y experimentales. Las abreviaturas corresponde a la Tabla I.

## PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de la tercera hipótesis experimental se utilizaron 8 grupos independientes de ratas para formar los 5 grupos controles y 3 grupos experimentales, los cuales se sometieron a un sobrerreforzamiento en una tarea de evitación inhibitoria aplicando un choque eléctrico de 3.0 mA (excepto el grupo sometido a 0.0 mA). Un minuto después del entrenamiento todos los grupos implantados con cánulas bilateralmente recibieron las dosis de sustancias establecidas. Las ratas se distribuyeron al azar para formar los grupos controles y experimentales que se presentarán a continuación y en la Tabla V.

### Grupos Controles:

- Un grupo sometido a todo el proceso de entrenamiento, pero que no recibió el choque eléctrico (control de habituación).
- Un grupo íntegro
- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró NaCl al 0.9% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

### Grupos Experimentales:

- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, a los cuales se les administró lidocaína al 2% (1.0  $\mu$ l, 0.5  $\mu$ l y 0.5  $\mu$ l/min/cánula, respectivamente).

Todos los grupos fueron probados a las 24, 48, 72 y 96 horas. Para efectos de este experimento sólo se presentarán los resultados de la primera extinción. Los resultados de las otras pruebas de retención se presentarán en otra sección de esta tesis.

## RESULTADOS

El análisis de varianza en la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 12.8105$ , g.l. 7,  $p = 0.0769$ ) y escape ( $H = 7.0778$ , g.l. = 6,  $p = 0.3138$ ) no revelaron diferencias significativas.

La matriz de los resultados estadísticos obtenidos (Tabla VI) en el primer nivel de análisis de la primera retención (24 hrs) mediante la prueba de Kruskal-Wallis, reveló que hubo diferencias significativas entre los puntajes de retención ( $H = 37.2589$ , g.l. = 7,  $p = 0.00001$ ), ver Fig. 9.

Al realizar las comparaciones entre pares de grupos en la primera extinción (24 hrs) utilizando en este segundo nivel de análisis la prueba U de Mann-Whitney no se encontraron diferencias entre los grupos controles entrenados con 3.0 mA (SN-S, CP-S o AMI-S) e Integro (INT). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos experimentales tratados con lidocaína (SN-L, CP-L y AMI-L) y sus respectivos grupos controles (SN-S, CP-S y AMI-S). Los grupos experimentales tampoco difirieron entre si (SN-L, CP-L y AMI-L). Todos los grupos presentaron las mismas diferencias significativas respecto al grupo S-CH ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.003$ ) excepto, S-CH vs SN-L y S-CH vs AMI-L ( $U = 0.000$ ,  $p. 0.004$ ).

GRUPOS	INT	S-CH	SN-S	CP-S	AMI-S	SN-L	CP-L	AMI-L
n	8	8	9	9	9	8	9	8
MD	600	11.55	600	600	600	600	600	563.15
S-CH	U=0.000 P=0.0004							
SN-S	N.S.	U=0.000 P=0.0003						
CP-S	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.					
AMI-S	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.	N.S.				
SN-L	N.S.	U=0.000 P=0.0004	N.S.	N.S.	N.S.			
CP-L	N.S.	U=0.000 P=0.0003	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		
AMI-L	U=14.500 P=0.0330	U=0.000 P=0.0004	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

TABLA VI: Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos controles y experimentales en la primera prueba de retención (3.0 mA). Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 37.2589$ , g.l. = 7  $p < 0.00001$ .

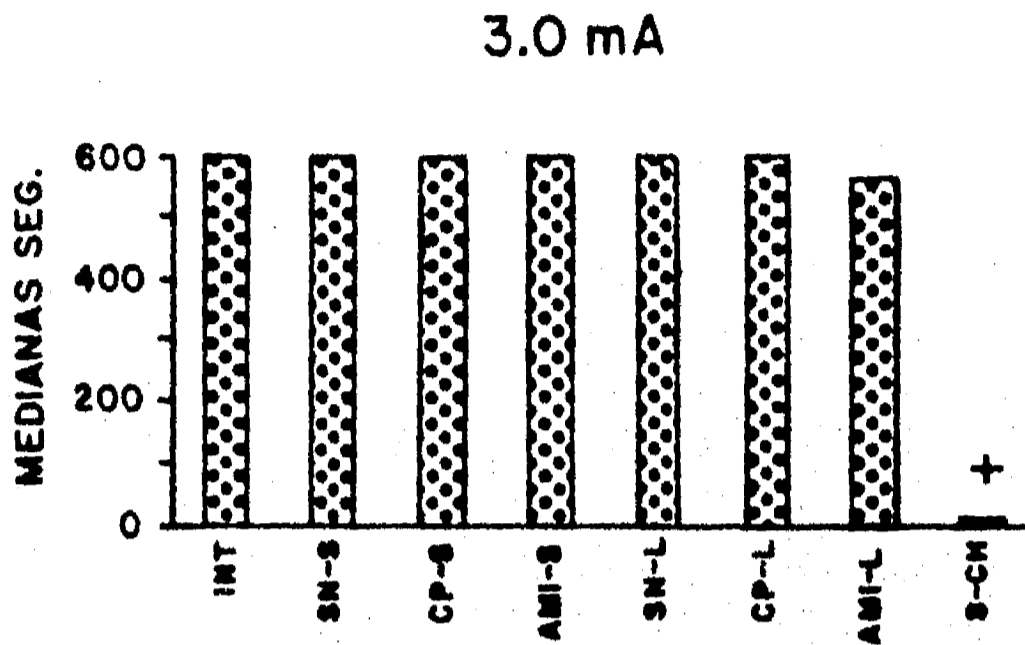


Figura 9. Efecto de la administración de lidocaína sobre los puntajes de retención de un condicionamiento de evitación inhibitoria aplicando una intensidad de 3.0 mA, medidos 24 horas después del entrenamiento. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 6. No hubo diferencias entre los grupos, excepto con el grupo S-CH (+  $p < 0.0005$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el Experimento 3 revelaron que utilizando una intensidad alta de reforzamiento negativo (3.0 mA) se produce un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada experimental. El nivel máximo de ejecución asintótica encontrado en los experimentos es un indicador del proceso de reorganización y consolidación en paralelo de la memoria de largo plazo hacia una o varias estructuras cerebrales.

Los hallazgos reportados están apoyados por una gran cantidad de datos experimentales donde se ha encontrado que el bloqueo colinérgico (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977; Prado-Alcalá et al., 1978) o generalizado del caudo-putamen (Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1979; Prado-Alcalá et al., 1980; Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989) posterior a una intensidad incrementada del aprendizaje ejerce un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada.

Resultados similares también se han encontrado al realizar un bloqueo generalizado de la amígdala utilizando lidocaína posterior a un condicionamiento de evitación inhibitoria (0.45 ó 0.75 mA) donde se ha demostrado que el bloqueo generalizado produce una protección moderada en los sujetos sobrerreforzados (0.75 mA) (Parent y McGaugh, 1994). Cobos-Zapalaín et al. (1996), también reportaron que al bloquear con picrotoxina o bicuculina la sustancia negra, posterior a un sobrerreforzamiento en una tarea de evitación inhibitoria, no se presentaba el cuadro amnésico.

Es posible que este proceso sea mediado por un mecanismo de reorganización en paralelo, como lo han demostrado los correlatos sobre la participación de diversas estructuras en la adquisición y retención de una tarea de evitación activa y alternancia retardada cuando los animales son sometidos a lesiones seriales pre y post-adquisición en a) la corteza del cíngulo y pre frontal medial; b) el tálamo dorsomedial y anterior y c) el hipocampo dorsal y ventral. En estos experimentos se demostró nuevamente que el sobreentrenamiento ejerce un efecto protector en contra de la amnesia experimental (Markowitsch, Kessler y Streicher, 1985).

Los mecanismos descritos de procesamiento en paralelo en nuestro experimento probablemente están basados en que la información es procesada en un almacén temporal en el caudo-putamen y en la amígdala, los cuales envían finalmente la información para ser almacenada tardíamente en la corteza cerebral (es probable la participación de la corteza entorrinal, frontal, aunque algunos autores han descrito la participación de la corteza insular) (Bermúdez-Rattoni et al., 1995; Prado-Alcalá, 1995; McGaugh et al., 1995; Izquierdo, 1995) en la consolidación tardía de la información o post consolidación.



## ANÁLISIS POR ESTRUCTURA.

Un análisis estadístico adicional comparando la misma estructura a lo largo de las diferentes intensidades de entrenamiento permiten señalar que, como se muestra en la Figura 10:

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis (SN-L1, SN-L2 y SN-L3) en las latencias de adquisición ( $H = 0.4627$ , g.l. = 2,  $p = 0.7935$ ) y escape ( $H = 1.2673$ , g.l. = 2,  $p = 0.5307$ ) no revelaron diferencias significativas

- Al aplicar la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza de la primera retención entre (SN-L1, SN-L2 y SN-L3) se demostró que hubo diferencias significativas en los grupos en la prueba de retención ( $H = 15.7133$ , g.l. = 2,  $p < 0.0004$ ). Tabla VII.
- Al comparar los pares de grupos en la primera extinción (24 hrs) mediante la prueba U de Mann-Whitney se encontró que SN-L1 difiere significativamente de la SN-L2 ( $U = 4.000$ ,  $p = 0.0006$ ) y de SN-L3 ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0004$ ). No se encontraron diferencias significativas entre SN-L2 vs SN-L3. Fig. 10(A).

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis (CP-L1, CP-L2 y CP-L3) en las latencias de adquisición ( $H = 0.1026$ , g.l. = 2,  $p = 0.9500$ ) y escape ( $H = 2.2469$ , g.l. = 2,  $p = 0.3252$ ) no revelaron diferencias significativas.

- Mediante la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza entre los grupos entrenados con 1.0, 2.0, ó 3.0 mA e inyectados con lidocaína en el caudoputamen (CP-L1, CP-L2 y CP-L3) se demostró que hubo diferencias significativas entre los grupos en la prueba de retención ( $H = 10.7815$ , g.l. = 2,  $p < 0.0046$ ). Tabla VIII.
- Al comparar los pares de grupos utilizando la prueba U de Mann Whitney se encontró que el CP-L1 difiere significativamente del CP-L2 ( $U = 18.000$ ,  $p = 0.0416$ ) y del CP-L3 ( $U = 7.000$ ,  $p = 0.0026$ ). El CP-L2 también difiere significativamente del CP-L3 ( $U = 14.000$ ,  $p = 0.0096$ ). Fig. 10(B).

El análisis de varianza en la prueba de Kruskal-Wallis (AMI-L1, AMI-L2 y AMI-L3) en las latencias de adquisición ( $H = 1.5617$ , g.l. = 2,  $p < 0.1090$ ) y escape ( $H = 1.0553$ , g.l. = 2,  $p = 0.5900$ ) no revelaron diferencias significativas.

- Los resultados estadísticos del tercer análisis de varianza, nuevamente señalaron que existían diferencias significativas entre los grupos entrenados con 1.0, 2.0 ó 3.0 mA e inyectados con lidocaína en la amígdala (AMI-L1, AMI-L2 y AMI-L3) ( $H = 9.2759$ , g.l. = 2,  $p < 0.0097$ ). Tabla IX. La prueba U de Mann Whitney reveló que la AMI-L3 difiere significativamente de la AMI-L1 ( $U = 7.000$ ,  $p = 0.0043$ ) y la

AMI-L2 ( $U = 11.500$ ,  $p = 0.0092$ ). No se encontraron diferencias significativas entre la AMI-L1 vs AMI-L2. Fig. 10(C).

Un análisis general permite señalar que en el condicionamiento de evitación inhibitoria es fundamental la participación de la amígdala, posteriormente el caudo-putamen y finalmente la sustancia negra, ya que existe un gradiente de amnesia retrógrada experimental para cada estructura relacionado con las diferentes intensidades: con intensidades intermedias (2.0 mA) es mínimo en la sustancia negra, intermedio en el caudo-putamen y máximo en la amígdala y en condiciones de bajo reforzamiento (1.0 mA) y alto reforzamiento (3.0 mA) se encontraron déficits y efecto protector sobre la memoria, respectivamente, en todas las estructuras (Figura 10).

GRUPOS	SN-L3	SN-L2	SN-L1
n	8	9	9
MD (sec)	600	578.3	51.2
SN-L2	NS		
SN-L1	U = 1.000 P = 0.0004	U = 4.000 P = 0.0006	

TABLA VII : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos experimentales en la primera sesión de retención (24 horas), después de la infusión de lidocaína en la sustancia negra (SN-L). 1, 2 y 3 se refieren a la intensidad del choque eléctrico (mA) usada durante el entrenamiento. Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 15.7133$ , g.l. = 2,  $p < 0.0004$ .

GRUPOS	CP-L3	CP-L2	CP-L1
n	9	9	8
MD (sec)	600	235.8	50.95
CP-L2	U = 14.000 P = 0.0096		
CP-L1	U = 7.000 P = 0.0026	U = 18.000 P = 0.0416	

TABLA VIII : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos experimentales en la primera sesión de retención (24 horas), después de la infusión de lidocaína en el caudo-putamen (CP-L). Las descripciones de los números corresponden a la tabla 7. Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 10.7815$ , g.l. = 2,  $p < 0.0046$ .

GRUPOS	AMI-L3	AMI-L2	AMI-L1
n	8	9	8
MD (sec)	563.15	187.6	43.85
AMI-L2	U = 11.500 P = 0.0092		
AMI-L1	U = 7.000 P = 0.0043	NS	

TABLA IX : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos experimentales en la primera sesión de retención (24 horas), después de la infusión de lidocaína en la amígdala (AMI-L). Las descripciones de los números corresponden a la tabla 7. Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 9.2759$ , g.l. = 2,  $p < 0.0097$ .

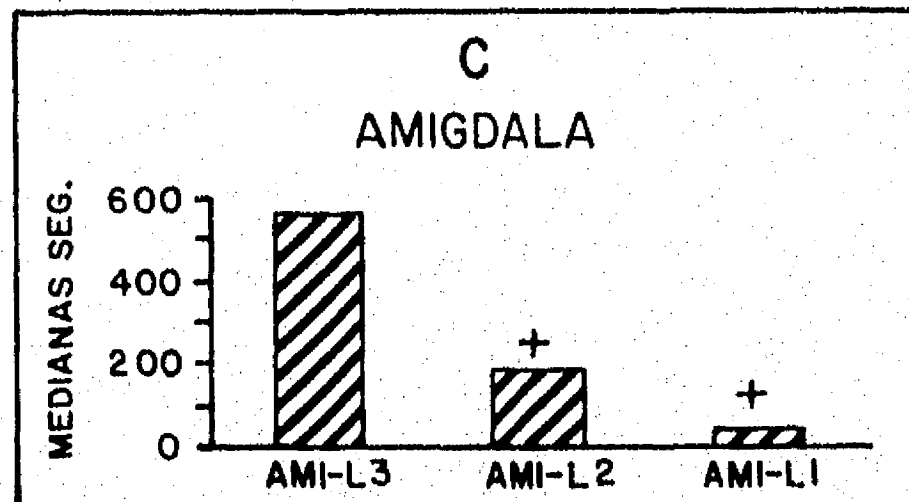
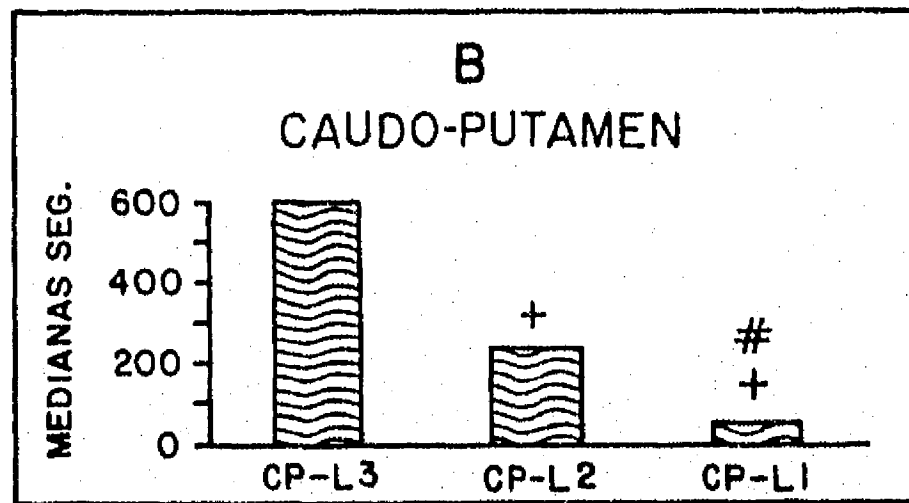
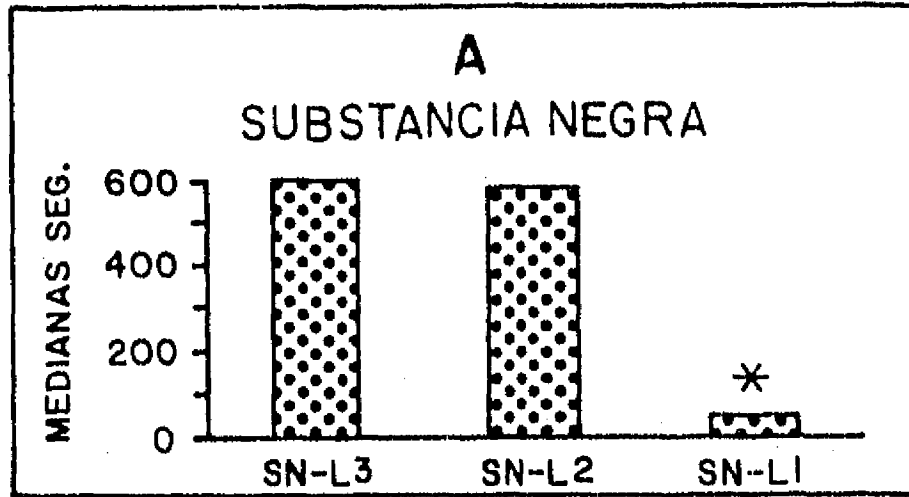
Fig. 10. Efectos de la administración de lidocaína al comparar los grupos experimentales en la primera sesión de retención durante el condicionamiento de evitación inhibitoria. 1, 2 y 3 se refiere a la intensidad del estímulo eléctrico (mA) usada en el entrenamiento.

A.- Substancia Negra: (SN-L), análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 15.7133$ , g.l. = 2,  $p < 0.0004$ . \*  $p < 0.001$  vs SN-L2 y SN-L3.

B.- Caudo-Putamen: (CP-L), análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 10.7815$ , g.l. = 2,  $p < 0.0046$ . +  $p < 0.01$  vs CP-L3; #  $p < 0.05$  vs CP-L2.

C.- Amígdala: (AMI-L), análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 9.2759$ , g.l. = 2,  $p < 0.0097$ . +  $p < 0.01$  vs AMI-L3.

PRIMERA EXTINCION  
(LIDOCAINA-1.0,2.0,3.0mA)



## DISCUSIÓN GENERAL

Los datos derivados de la inactivación funcional con lidocaína en el caudo-putamen, la substancia negra, la amígdala o la corteza parietal, posterior a un condicionamiento de evitación inhibitoria sugieren que cuando el reforzador es de pequeña magnitud la actividad normal de estas tres estructuras subcorticales es necesaria para la consolidación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria con independencia de la participación cortical. Estos datos también han sido sugeridos a través de estudios previos tanto electrofisiológicos, mediante la estimulación eléctrica subconvulsivante en estas tres estructuras (Lepiane y Phillips, 1978) como metabólicos, a través de la captura regional de [<sup>3</sup>H] 2-deoxiglucosa (Doyle et al., 1990).

Se podría postular que con intensidades relativamente bajas de reforzamiento (1.0 mA) esas estructuras están conectadas en serie durante la consolidación de la memoria, ya que se presenta un déficit en la memoria de largo plazo al producir el bloqueo funcional del CP, la AMI o la SN con lidocaína post-entrenamiento. Sin embargo, con un incremento en la intensidad del reforzador negativo (2.0 mA) la substancia negra se independiza del proceso de consolidación, mientras que el caudo-putamen y la amígdala estarían críticamente involucrados en el proceso, lo que llevaría a proponer que en lugar de un proceso de aceleración de la consolidación (Bucherelli y Tassoni, 1992) se está desarrollando un proceso de reorganización funcional en paralelo (Prado-Alcalá, 1995).

Los resultados obtenidos por Lepiane y Phillips (1978) mediante estimulación eléctrica subconvulsivante brindan una tendencia de este fenómeno y aunque no es significativa se observa un ligero incremento del efecto protector a la amnesia en la substancia negra en el condicionamiento de evitación inhibitoria. Doyle et al., (1990) utilizando el mismo paradigma de condicionamiento encontraron que el caudo-putamen fue la única estructura que presentó un aumento específico de captura de [<sup>3</sup>H] 2-deoxiglucosa relacionado con la tarea entre los 20-30 minutos después del entrenamiento. Los cambios a largo plazo en la actividad neural también fueron aparentes en la amígdala y tallo cerebral (tomando en cuenta la substancia negra), los cuales mostraron un aumento en la captura de [<sup>3</sup>H] 2-DG a las 24 horas. No hubo cambios aparentes específicos a las 48 horas. Esos resultados han permitido sugerir que el caudo-putamen está involucrado en los eventos iniciales de la adquisición de un condicionamiento de evitación inhibitoria y la amígdala y el tallo cerebral durante los eventos tardíos. Sin embargo, Yajeya (1991) realizó registros de la actividad unitaria en el núcleo basolateral de la amígdala de ratas sometidas a un condicionamiento de evitación inhibitoria y encontró que previo al establecimiento del condicionamiento, la frecuencia promedio de descarga unitaria fue de 14 Hz y un minuto después del condicionamiento esta actividad unitaria disminuyó hasta alcanzar valores cercanos a cero; pero posteriormente (a las 24 y 48 horas) hubo una recuperación progresiva de la descarga. Según los autores la recuperación a largo plazo de la actividad unitaria es

consistente con la extinción observada en este condicionamiento. Estos experimentos estarían indicando que probablemente también la amígdala esté involucrada en un período inicial o intermedio del almacenamiento de la información antes de ser procesada tardíamente por otra estructura. En el caso de nuestro experimento sin embargo, el bloqueo fue realizado un minuto después del entrenamiento, interfiriendo con este procesamiento de información como también debió suceder con el caudo-putamen.

De acuerdo con los resultados obtenidos por Parent y McGaugh (1994) la administración de lidocaína posterior al entrenamiento con una baja intensidad de choque sugiere que la integridad funcional del complejo basolateral amigdalino es necesaria por lo menos 6 horas después del entrenamiento de evitación inhibitoria. Sin embargo, las influencias mediadas por el complejo basolateral no son importantes más allá de las 24 horas. Las infusiones pre retención de lidocaína en la amígdala alteran la retención cuando ésta es medida 2 días después del aprendizaje, pero no cuando la retención es medida 21 días después (McGaugh et al., 1995). Similarmente, las lesiones post entrenamiento de la amígdala alteran la retención del condicionamiento de evitación inhibitoria cuando las lesiones son inducidas dos días después del entrenamiento, sin embargo, cuando las lesiones son inducidas 10 días después del entrenamiento no tienen ningún efecto (McGaugh et al., 1995). Una de las hipótesis sobre el papel que juega esta estructura en los procesos de aprendizaje y memoria sugieren que la amígdala modula la plasticidad que se da en otro lugar del cerebro (McGaugh et al., 1995). De acuerdo con este punto de vista, la amígdala juega un papel temporal en la regulación de cambios inducidos por el aprendizaje. Se ha sugerido que las representaciones creadas por la amígdala son temporales y que el almacenamiento de la memoria de largo plazo ocurra en otro lugar, probablemente en la neocorteza (Kesner, 1992) o más específicamente en la corteza entorrinal (Izquierdo, 1995).

Otros autores también han indicado que la información adquirida inicialmente por el aprendizaje de contigüidad o por la operación de la ley del efecto en el estriado puede ser procesada y almacenada finalmente en la neocorteza (Miller, 1981). La gran proyección del caudo-putamen hacia el tálamo se realiza por dos grandes vías (substancia negra pars reticulata y principalmente el globo pálido interno) y de allí a través del relevo talámico hacia la neocorteza, particularmente la neocorteza motora y otras regiones de la corteza frontal (Carpenter, 1981; Parent, 1986; Alexander y Crutcher, 1990). El fortalecimiento sináptico en el estriado podría ser simplemente un fenómeno temporal durante la adquisición de una respuesta operante y el registro permanente podría ser almacenado en forma consolidada en la neocorteza. Estos planteamientos han sido apoyados por los resultados experimentales obtenidos por Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín (1979). Sin embargo, el bloqueo muy cercano al entrenamiento interfiere con el procesamiento temporal y la reorganización de la información desde el caudo-putamen y la amígdala hacia la corteza, lo cual explicaría el déficit parcial en la consolidación.

Todas las propuestas teóricas presentadas anteriormente adquieren mayor validez en el tercer experimento, donde observamos un efecto protector del sobrerreforzamiento (3.0 mA) en las tres estructuras bloqueadas independientemente, lo cual sugiere que en estas condiciones existen varias estructuras que pueden participar en el procesamiento en paralelo de la información sobre el efecto de la aceleración. También es probable que bajo estas condiciones se expresen tanto la memoria de corto plazo (MCP) como la memoria de largo plazo (MLP) en paralelo (Kesner, 1973) como ha sido demostrado en el sobrerreforzamiento con 6.0 mA (Sánchez-Alavez, Salado-Castillo, Quirarte y Prado-Alcalá, 1995).

Además es importante tomar en cuenta que en el proceso de aceleración de la consolidación sería necesario determinar los períodos críticos para los cambios celulares y moleculares, específicamente de síntesis de proteínas (Western Blotting) o RNAm (Northern Blotting), los cuales no se han visto fuertemente involucrados en los procesos de corto plazo, sino durante la formación del engrama y correlacionarlos con los efectos producidos por los inhibidores de la síntesis de proteínas en ratas sobrerreforzadas y bloqueadas en la sustancia negra. Otra posibilidad sería realizar estudios metabólicos mediante la captura regional de [<sup>3</sup>H] 2-deoxiglucosa entrenando con las diferentes intensidades. Sin embargo, uno de los experimentos prioritarios en la actual línea de trabajo sería inactivar reversiblemente la corteza cerebral con KCl en condiciones de sobrerreforzamiento para verificar si existe la posibilidad de que esta estructura participe en el almacenamiento final de la información por convergencia en paralelo desde varias estructuras subcorticales. Bermúdez-Rattoni et al., (1995) encontraron déficits al inactivar funcionalmente la corteza insular en condiciones de entrenamiento normal de evitación inhibitoria.

De acuerdo con los resultados obtenidos con las tres intensidades de reforzamiento se puede inferir que en estas condiciones se ha dado una reorganización funcional desde circuitos en serie hacia circuitos en paralelo, ya que con la máxima intensidad (3.0 mA) ninguna de las estructuras estudiadas es imprescindible en el proceso de consolidación, siendo este un modelo experimental que apoya que la memoria de largo plazo pueda ser procesada por circuitos en serie (1.0 mA) y en paralelo (3.0 mA). En otras palabras con la máxima intensidad de entrenamiento se sugiere que esas estructuras vienen a estar conectadas funcionalmente en paralelo con otras estructuras que también participan en esta función cognitiva (Prado-Alcalá, 1995).



## EXPERIMENTO 4

### GRADIENTE DE CONSOLIDACIÓN Y EXTINCIÓN CONDUCTUAL

Tradicionalmente se ha aceptado que la asociación de un estímulo incondicionado con uno condicionado puede iniciar un proceso que termina en el establecimiento de un trazo permanente de la memoria o engrama. Al final del proceso de adquisición el trazo de memoria es lábil y su susceptibilidad o la alteración disminuye en función del incremento del intervalo entre la adquisición de la información y la aplicación del tratamiento amnésico. Asimismo, de acuerdo con la hipótesis de la consolidación (Muller y Pilzecker, 1900; McGaugh, 1966), la vulnerabilidad del trazo de memoria a los diversos agentes que la alteran, se ha tomado como un índice del fortalecimiento del engrama. Esta postulación, es apoyada por muchos estudios (McGaugh, 1966; Bucherelli et al., 1992; Díaz del Guante et al., 1991; Gallo y Bures, 1991) en los cuales la amnesia fue inducida experimentalmente por una variedad de técnicas (choque electroconvulsivo, anoxia, depresión propagante cortical, hipotermia, inhibición de síntesis de proteínas, bloqueo del sistema colinérgico). Recientemente por medio del bloqueo funcional reversible de áreas circunscritas del cerebro debido a la administración estereotáxica de anestésicos locales (lidocaína) o tetrodotoxina (Bucherelli y Tassoni, 1992; Ivanova y Bures, 1990; Tassoni et al., 1992a,b) ha sido posible estudiar no solamente el gradiente amnésico temporal sino también conjuntamente la probable localización topográfica de este proceso (Bures y Buresova, 1990).

La teoría de la consolidación acepta que la debilidad de la huella de memoria aumenta con una disminución en el tiempo disponible para la consolidación, aunque los resultados no son consistentes sobre la duración de la consolidación (McGaugh, 1966; Díaz del Guante, 1991; Prado-Alcalá et al., 1981; Bucherelli et al., 1992; Parent y McGaugh, 1994) como ha sido demostrada en el caudo-putamen, la sustancia negra y la amígdala (Díaz del Guante, 1991; Prado-Alcalá et al., 1981; Lorenzini, 1994; Bucherelli et al., 1992; Parent y McGaugh, 1994). También se ha encontrado que la consolidación del trazo de memoria está relacionada directamente con las características cuantitativas del estímulo (Cherkin, 1966). A su vez se ha demostrado que el efecto amnésico de diversos tratamientos no depende únicamente del intervalo entre la adquisición y el tratamiento (Hughes, 1970) sino también de la duración (McGaugh, 1966) e intensidad del estímulo incondicionado (Delprato y Thompson, 1965; Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989) empleado durante la sesión de adquisición. Resultados similares han sido obtenidos empleando inhibidores de la síntesis de proteínas como agentes amnésicos (Quartermain y Ewen, 1970). Esos hallazgos también han sido confirmados recientemente usando el bloqueo reversible post-adquisición mediante el uso de la tetrodotoxina. Esta intervención tiene efectos críticos sobre la memorización normal de una respuesta de evitación inhibitoria, ya sea en relación a los diversos intervalos de aplicación del tratamiento post-adquisición y a las

diferentes intensidades del estímulo incondicionado (choque eléctrico) empleados durante el entrenamiento de adquisición (Bucherelli y Tassoni, 1992).

Lorenzini et al., (1993) investigaron la relación entre la intensidad del estímulo incondicionado (choque eléctrico) y el gradiente de consolidación de la respuesta de evitación inhibitoria a través del procedimiento de extinción forzada (colocando las ratas 30 minutos en la cámara de condicionamiento sin recibir el choque eléctrico). Diferentes grupos de ratas (entrenadas, con intensidades de 0.8 ó de 1.2 mA) fueron sometidas al proceso de extinción forzada bajo los diferentes intervalos post adquisición: inmediatamente o al primero, segundo o cuarto día después del entrenamiento. Por medio de este paradigma puramente conductual diseñado para investigar el trazo específico de memoria de evitación inhibitoria, se confirmó que el fortalecimiento del condicionamiento de evitación inhibitoria está positivamente relacionado a la intensidad del estímulo incondicionado. Otros estudios también han demostrado que existe una relación directa entre la fuerza de la consolidación y la intensidad del choque eléctrico (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989).

Debido a las condiciones tradicionales en que se ha realizado la investigación experimental en nuestro laboratorio, la prueba de retención se hace con un corte máximo de 600 segundos. Con incrementos del reforzador otro indicador más fiel de la magnitud de la consolidación de la memoria es el fenómeno de la resistencia a la extinción, es decir, el número de sesiones necesarias para que la magnitud de la respuesta condicionada disminuya significativamente. En otras palabras la comparación más fidedigna intragrupos estaría basada en el paradigma de extinción conductual. Por esta razón, en nuestro protocolo experimental se produjo la inactivación funcional de la corteza parietal, el caudo-putamen, la amígdala y la sustancia negra, posterior al condicionamiento de evitación inhibitoria mediante estímulos aversivos de diversas intensidades y sometiendo los diversos grupos al procedimiento de extinción conductual para estudiar no solamente el gradiente amnésico temporal, sino también la probable localización topográfica del proceso de consolidación de la memoria.

Con la finalidad de investigar el planteamiento teórico de un gradiente de consolidación en función de la extinción, se plantea la siguiente hipótesis.

**El efecto sobre la consolidación de la memoria (C) al inactivar funcionalmente post-entrenamiento el caudo-putamen, la sustancia negra o la amígdala en ratas entrenadas con diversas intensidades de estímulo aversivo (I), es inversamente proporcional al gradiente de extinción (E) de la respuesta de evitación inhibitoria ( $C \propto 1/E$ ).**

Experimento 4 Gradiente de Consolidación y Extinción Conductual			
GRUPOS CONTROLES			
Grupos	Intensidades (mA)	Tratamiento (1' S.A.)	Sesiones de Extinción (Hrs)
Integro	0.0	-	24, 48, 72 y 96
Implantados Corteza Parietal	1.0	lidocaína al 2%	24
Integro	1.0	-	24
Implantados CP, SN o AMI	1.0	NaCl al 0.9%	24
Integros	2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0	-	24, 48, 72 y 96
Implantados CP, SN o AMI	2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0	NaCl al 0.9%	24, 48, 72 y 96
GRUPOS EXPERIMENTALES			
Grupos	Intensidades (mA)	Tratamiento (1' S.A.)	Sesiones de Extinción (Hrs)
Implantados CP, SN o AMI	1.0	lidocaína al 2%	24
Implantados CP, SN o AMI	2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0	lidocaína al 2%	24, 48, 72 y 96

TABLA X. Diseño del Experimento 4: Grupos controles y experimentales. Las abreviaturas corresponden a la Tabla I.

La consolidación es un término psicofisiológico que se refiere a los cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada de largo plazo. La extinción es la desaparición gradual de la respuesta condicionada si el estímulo condicionado se presenta repetidamente sin el estímulo incondicionado y la intensidad es un parámetro del estímulo eléctrico que representa la corriente (mA).

La ecuación expresa que el proceso de consolidación es directamente proporcional a la intensidad del estímulo incondicionado (choque eléctrico), por lo tanto es recíproca la consolidación al proceso de extinción.

## PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de la cuarta hipótesis se utilizaron 33 grupos independientes de ratas para formar los 20 grupos controles y 13 grupos experimentales, los cuales se sometieron a diversas intensidades de choque eléctrico, escogidas de un estudio piloto (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0 mA), excepto el grupo sometido a las pruebas de habituación (0.0 mA). Un minuto después del entrenamiento todos los grupos implantados con cánulas bilateralmente recibieron las dosis de sustancias establecidas. Las ratas fueron distribuidas al azar para formar los grupos controles y experimentales que se presentan en la Tabla X.

Las pruebas de retención (extinciones) se llevaron a cabo a las 24, 48, 72 y 96 horas post-entrenamiento, excepto en los grupos entrenados con 1.0 mA, quienes fueron sometidos exclusivamente a una prueba de retención. Los resultados obtenidos en la prueba de retención medida a las 24 horas corresponde a los experimentos 1, 2 y 3, para los grupos entrenados con 1.0, 2.0 y 3.0 mA. En esta sección se presentarán de nuevo, bajo la perspectiva de la hipótesis planteada en este experimento.

## RESULTADOS

### COMPARACIONES INTERGRUPALES DE LA SN, CP o AMI ENTRENADOS CON 1.0 mA:

La primera fase del análisis experimental consistió en comparar los grupos controles y experimentales entrenados con 1.0 mA, sometidos a una prueba de retención (24 hrs), tal como se muestra en la Fig. 11.

El primer nivel de análisis consistió en un análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis en un solo bloque de 5 grupos. En el segundo nivel de análisis se realizaron comparaciones intergrupales utilizando la prueba U de Mann Whitney. En

todos los análisis estadísticos se denominó el bloque por la estructura estudiada en particular (SN, CP o AMI). A las condiciones de tratamiento farmacológico utilizado nos referiremos con L (lidocaína) y S (solución salina).

#### Comparaciones Intergrupales (Substancia Negra, SN):

El análisis de varianza en la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 2.3137$ , g.l. = 4,  $p < 0.0652$ ) y escape ( $H = 0.6526$ , g.l. = 3,  $p = 0.8849$ ) no revelaron diferencias significativas.

Al realizar la prueba de Kruskal-Wallis en la primera retención (24 hrs) se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, Integro; CzP-L, corteza parietal-lidocaína; SN-S, substancia negra-solución salina; SN-L, substancia negra-lidocaína y S-CH, integro sin choque) ( $H = 34.1363$ , g.l. = 4,  $p = 0.0000$ ). Con la prueba U de Mann Whitney se encontró diferencias significativas entre SN-L vs INT ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0001$ ), SN-L vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0003$ ), SN-L vs SN-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0003$ ) y S-CH vs INT ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0002$ ), S-CH vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ), S-CH vs SN-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ). También se encontró diferencias entre S-CH vs SN-L ( $U = 5.000$ ,  $p = 0.0014$ ). Fig. 11(A).

#### Comparaciones Intergrupales (Caudo-Putamen, CP):

El análisis de varianza en la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 9.3577$ , g.l. = 4,  $p < 0.0568$ ) y escape ( $H = 1.5856$ , g.l. = 3,  $p = 0.6627$ ) no revelaron diferencias significativas.

Las comparaciones en la primera retención (24 hrs) en este bloque (INT, Integro; CzP-L, corteza parietal-lidocaína; CP-S, caudo-putamen-solución salina; CP-L, caudo-putamen-lidocaína y S-CH, integro sin choque) revelaron diferencias significativas en la prueba de Kruskal-Wallis ( $H = 31.1746$ , g.l. = 4,  $p = 0.0000$ ). Mediante la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre CP-L vs INT ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0002$ ), CP-L vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ), CP-L vs CP-S ( $U = 3.500$ ,  $p = 0.0014$ ) y S-CH vs INT, ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0002$ ), S-CH vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ), S-CH vs CP-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ). Se encontraron diferencias significativas entre S-CH vs CP-L ( $U = 15.000$ ,  $p = 0.0371$ ). Fig. 11(B).

### Comparaciones Intergrupales (Amígdala, AMI):

El análisis de varianza en la prueba de Kruskal-Wallis en las latencias de adquisición ( $H = 7.5617$ , g.l. = 4,  $p < 0.1090$ ) y escape ( $H = 1.0553$ , g.l. = 2,  $p = 0.5900$ ) no revelaron diferencias significativas.

En este último bloque (INT, integro; CzP-L, corteza parietal-lidocaína; AMI-S, amígdala-solución salina; AMI-L, amígdala-lidocaína y S-CH, Integro sin choque) se presentaron diferencias significativas en la prueba de Kruskal-Wallis ( $U = 32.2338$ , g.l. = 4,  $p = 0.0000$ ) durante la primera retención (24 hrs). Al realizar la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre AMI-L vs INT ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0002$ ), AMI-L vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ), AMI-L vs AMI-S ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0006$ ) y S-CH vs INT ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0002$ ), S-CH vs CzP-L ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ), S-CH vs AMI-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ). Se encontraron diferencias significativas entre S-CH vs AMI-L ( $U = 11.000$ ,  $p = 0.137$ ). Fig. 11(C).

De acuerdo con los resultados generales presentados en esta primera fase experimental, se puede señalar que la intensidad utilizada (1.0 mA) fue de bajo reforzamiento, por lo tanto, se presentó un déficit en las tres estructuras (SN, CP y AMI) en la respuesta condicionada (primera extinción) y por esta razón no se realizaron mediciones repetidas en 4 sesiones.

### GRADIENTE DE CONSOLIDACIÓN VS EXTINCIÓN CONDUCTUAL: ANÁLISIS INTRAGRUPAL DE LA SN, CP y AMI, ENTRENADOS CON 2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0 mA.

En la segunda fase experimental debido a la gran cantidad de datos estadísticos obtenidos en 4 sesiones de extinción fue conveniente analizar los resultados concernientes a las diversas intensidades, utilizando el criterio de separar para su estudio las diversas estructuras y analizar cada estructura (SN, CP o AMI) respecto a una misma intensidad (2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0 mA) con el propósito de ver los efectos a través de las mediciones repetidas intragrupalas (24, 48, 72 y 96 hrs).

Los dos niveles de análisis estadísticos cambiaron debido a las características de las variables en este experimento. Las pruebas utilizadas consistieron en un análisis de varianza de Friedman en un solo bloque con sus diversas mediciones repetidas de 3 grupos ( $n = 12$ ). Para este análisis se incluyó el grupo INT adicionalmente al grupo control y experimental de solución salina y lidocaína. Posteriormente, se sometió a cada grupo con sus mediciones repetidas a la prueba de Wilcoxon. En todos los análisis estadísticos se denominó al bloque por la estructura estudiada en particular (SN, CP o AMI) y 1, 2, 3 y 4 se refieren a las sesiones de extinción. "S" y "L" se refieren a la condición del tratamiento farmacológico previamente descrita.

Comparaciones Intragrupales de la SN, CP o AMI utilizando 2.0 mA:

Substancia Negra: El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, SN-S y SN-L) en las latencias de adquisición ( $H = 6.4197$ , g.l. = 2,  $p = 0.0474$ ) y escape ( $H = 0.7811$ , g.l. = 2,  $p = 0.6767$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, SN-S y SN-L) ( $X_r = 44.7350$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon sólo se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental SN-L: SN-L1 vs SN-L2, SN-L1 vs SN-L3 y SN-L1 vs SN-L4 ( $p = 0.004$ ); SN-L2 vs SN-L3 y SN-L2 vs SN-L4 ( $p = 0.010$ ) Fig. 12(A).

Cauda-Putamen: El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, CP-S y CP-L) en las latencias de adquisición ( $H = 5.8302$ , g.l. = 2,  $p = 0.0542$ ) y escape ( $H = 2.8933$ , g.l. = 2,  $p = 0.2354$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, CP-S y CP-L) ( $X_r = 62.5043$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon se encontraron diferencias significativas en el grupo control CP-S: CP-S1 vs CP-S4 ( $p = 0.004$ ) y CP-S3 vs CP-S4 ( $p = 0.049$ ). El grupo experimental CP-L también presentó diferencias significativas: CP-L1 vs CP-L2, CP-L1 vs CP-L3 y CP-L1 vs CP-L4 ( $p = 0.004$ ); CP-L4 vs CP-L2 ( $p = 0.006$ ) CP-L4 vs CP-L3 ( $p = 0.004$ ) Fig. 12(B).

Amígdala: El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, AMI-S y AMI-L) en las latencias de adquisición ( $H = 3.5831$ , g.l. = 2,  $p = 0.1667$ ) y escape ( $H = 2.2096$ , g.l. = 2,  $p = 0.3313$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, AMI-S y AMI-L) ( $X_r = 66.6752$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ) Al realizar la prueba de Wilcoxon se encontraron diferencias significativas en el grupo control AMI-S: AMI-S1 vs AMI-S4 ( $p = 0.004$ ) y AMI-S2 vs AMI-S4 ( $p = 0.027$ ). También se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental AMI-L: AMI-L1 vs AMI-L2 ( $p = 0.006$ ), AMI-L1 vs AMI-L3 ( $p = 0.010$ ) y AMI-L1 vs AMI-L4 ( $p = 0.004$ ); AMI-L4 vs AMI-L2 ( $p = 0.010$ ) y AMI-L4 vs AMI-L3 ( $p = 0.006$ ) Fig. 12 (C).

### Comparaciones Intragrupales de la SN, CP o AMI utilizando 3.0 mA:

**Substancia Negra:** El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, SN-S y SN-L) en las latencias de adquisición ( $H = 4.0128$ , g.l. = 2,  $p = 0.1345$ ) y escape ( $H = 4.7836$ , g.l. = 2,  $p = 0.4099$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, SN-S y SN-L) ( $X_r = 33.6111$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon no se encontraron diferencias significativas intragrupales. Fig. 13(A).

**Cauda-Putamen:** El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, CP-S y CP-L) en las latencias de adquisición ( $H = 3.1861$ , g.l. = 2,  $p = 0.2033$ ) y escape ( $H = 1.5721$ , g.l. = 2,  $p = 0.4556$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, CP-S y CP-L) ( $X_r = 51.9060$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon sólo se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental CP-L: CP-L1 vs CP-L2, CP-L1 vs CP-L3 y CP-L1 vs CP-L4 ( $p = 0.004$ ); CP-L2 vs CP-L3 y CP-L2 vs CP-L4 ( $p = 0.004$ ) y CP-L3 vs CP-L4 ( $p = 0.020$ ) Fig. 13(B).

**Amígdala:** El análisis de varianza de Kruskal-Wallis (INT, AMI-S y AMI-L) en las latencias de adquisición ( $H = 2.2601$ , g.l. = 2,  $p = 0.3230$ ) y escape ( $H = 1.7466$ , g.l. = 2,  $p = 0.4176$ ) no reveló diferencias significativas.

El análisis de varianza de Friedman reveló diferencias significativas entre los grupos estudiados (INT, AMI-S y AMI-L) ( $X_r = 42.4487$ , g.l. = 11,  $p = 0.0000$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon se encontraron diferencias significativas en el grupo control AMI-S: AMI-S4 vs AMI-S1 y AMI-S4 vs AMI-S3 ( $p = 0.004$ ); AMI-S4 vs AMI-S2 ( $p = 0.027$ ). También se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental AMI-L: AMI-L1 vs AMI-L3 y AMI-L1 vs AMI-L4 ( $p = 0.004$ ); AMI-L2 vs AMI-L3 ( $p = 0.008$ ); AMI-L4 vs AMI-L2 ( $p = 0.012$ ) y AMI-L4 vs AMI-L3 ( $p = 0.027$ ) Fig. 13(C).

### Comparaciones Intragrupales de la SN, CP o AMI utilizando 4.0 y 6.0 mA:

Se realizaron dos experimentos adicionales utilizando intensidades mayores (4.0 y 6.0 mA) con el propósito de obtener un índice mínimo de extinción en 4 sesiones que sirviese como criterio para realizar el quinto experimento.

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis no reveló diferencias significativas en las latencias de adquisición y escape en los grupos entrenados con 4.0 mA en los bloques denominados SN (latencia de adquisición:  $H = 2.8350$ , g.l. = 2,  $p = 0.2423$ , latencia de escape:  $H = 0.2458$ , g.l. = 2,  $p = 0.8843$ ); CP (latencia de



adquisición:  $H = 0.2150$ , g.l. = 2,  $p = 0.8981$ ; latencia de escape:  $H = 4.0923$ , g.l. = 2,  $p = 0.1292$ ) y **AMI** (latencia de adquisición:  $H = 1.3650$ , g.l. = 2,  $p = 0.5054$ ; latencia de escape:  $H = 3.5214$ , g.l. = 2,  $p = 0.1719$ ).

El análisis de varianza de Friedman no reveló diferencias significativas con 4.0 mA; en el bloque denominado SN ( $X_r = 10.0897$ , g.l. = 11,  $p = 0.5223$ ). Sin embargo, se revelaron diferencias significativas en los bloques denominados: caudo-putamen ( $X_r = 20.7404$ , g.l. = 11,  $p = 0.0362$ ) y amígdala ( $X_r = 29.6250$ , g.l. = 11,  $p = 0.0018$ ). Al realizar la prueba de Wilcoxon en los dos últimos casos se reportaron diferencias significativas, lo cual indica que estas diferencias se presentaron entre grupos independientes (Fig. 14).

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis tampoco reveló diferencias significativas en las latencias de adquisición y escape en los grupos entrenados con 6.0 mA en los bloques denominados **SN** (latencia de adquisición:  $H = 0.9880$ , g.l. = 2,  $p = 0.6102$ ; latencia de escape:  $H = 0.5625$ , g.l. = 2,  $p = 0.7548$ ); **CP** (latencia de adquisición:  $H = 6.3838$ , g.l. = 2,  $p = 0.0510$ ; latencia de escape:  $H = 0.0914$ , g.l. = 2,  $p = 0.9553$ ) y **AMI** (latencia de adquisición:  $H = 1.8150$ , g.l. = 2,  $p = 0.4035$ ; latencia de escape:  $H = 0.6357$ , g.l. = 2,  $p = 0.7277$ ).

En la intensidad de 6.0 mA no se reportaron diferencias significativas en el análisis de varianza de Friedman: sustancia negra ( $X_r = 17.3162$ , g.l. = 11,  $p = 0.0989$ ); caudo-putamen ( $X_r = 19.0192$ , g.l. = 11,  $p = 0.0607$ ) y amígdala ( $X_r = 11.8894$ , g.l. = 11,  $p = 0.3720$ ) (Fig. 15).

Figura 11. Efectos de la administración de lidocaína o solución salina isotónica en la primera extinción (24 hrs) de un condicionamiento de evitación inhibitoria en ratas entrenadas con 1.0 mA. Las abreviaturas son las siguientes: INT, Integro con choque; S-CH, Integro sin choque; SN, sustancia negra; CP, caudo-putamen; CzP, corteza parietal; AMI, amígdala; L, lidocaína; S, solución salina isotónica. Las infusiones de L o S fueron hechas un minuto después del entrenamiento. ( ) tamaño de la muestra de cada grupo.

A.- Substancia Negra: \*  $p < 0.001$  vs INT, CzP-L y SN-S; +  $p < 0.01$  vs SN-L.

B.- Caudo-Putamen: +  $p < 0.01$  vs INT, CzP-L y CP-S; #  $p < 0.05$  vs CP-L.

C.- Amígdala: \*  $p < 0.001$  vs INT, CzP-L y AMI-S; #  $p < 0.05$  vs AMI-L.

Figura 12. Efectos de la administración de lidocaína o solución salina isotónica sobre los puntajes de retención intragrupal en 4 sesiones de extinción (1, 2, 3 y 4) de un condicionamiento de evitación inhibitoria, mediante entrenamiento con 2.0 mA. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 11.

A.- Substancia Negra: (SN-L); \*  $p < 0.01$  vs SN-L1; +  $p < 0.01$  vs SN-L2.

B.- Caudo-Putamen: (CP-S); +  $p < 0.01$  vs CP-S1; #  $p < 0.05$  vs CP-S3. (CP-L); \*  $p < 0.01$  vs CP-L1; +  $p < 0.01$  vs CP-L2 y CP-L3.

C.- Amígdala: (AMI-S); +  $p < 0.01$  vs AMI-S1, #  $p < 0.05$  vs AMI-S2. (AMI-L); \*  $p < 0.01$  vs AMI-L1, +  $p < 0.01$  vs AMI-L2 y AMI-L3.

Figura 13. Efectos de la administración de lidocaína o solución salina isotónica sobre los puntajes de retención intragrupal en 4 sesiones de extinción (1, 2, 3 y 4) de un condicionamiento de evitación inhibitoria mediante entrenamiento con 3.0 mA. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 11.

A.- Substancia Negra: No se encontraron diferencias significativas intragrupal en SN-S y SN-L.

B.- Caudo-Putamen: (CP-L); \*  $p < 0.01$  vs CP-L1, +  $p < 0.01$  vs CP-L2; #  $p < 0.05$  vs CP-L3.

C.- Amígdala: (AMI-S); +  $p < 0.01$  vs AMI-S1 y AMI-S3, #  $p < 0.05$  vs AMI-S2. (AMI-L); \*  $p < 0.01$  vs AMI-L1; +  $p < 0.01$  vs AMI-L2; #  $p < 0.05$  vs AMI-L2 y AMI-L3.

Fig. 14. Efectos de la administración de lidocaína o solución salina isotónica sobre los puntajes de retención intragrupal en 4 sesiones de extinción (1, 2, 3 y 4) de un condicionamiento de evitación inhibitoria mediante entrenamiento con 4.0 mA. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 11. No hubo diferencias significativas intragrupal con ninguna intensidad.

Fig. 15. Efectos de la administración de lidocaína o solución salina isotónica sobre los puntajes de retención intragrupal en 4 sesiones de extinción (1, 2, 3 y 4) de un condicionamiento de evitación inhibitoria mediante entrenamiento con 6.0 mA. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 11. No hubo diferencias significativas intragrupal con ninguna intensidad.

PRIMERA EXTINCION  
(1.0mA)

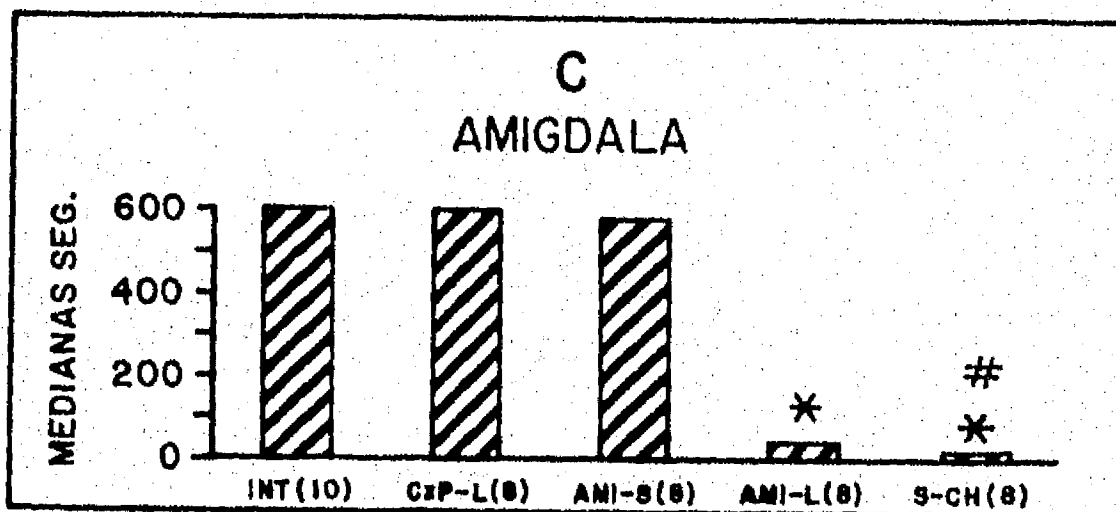
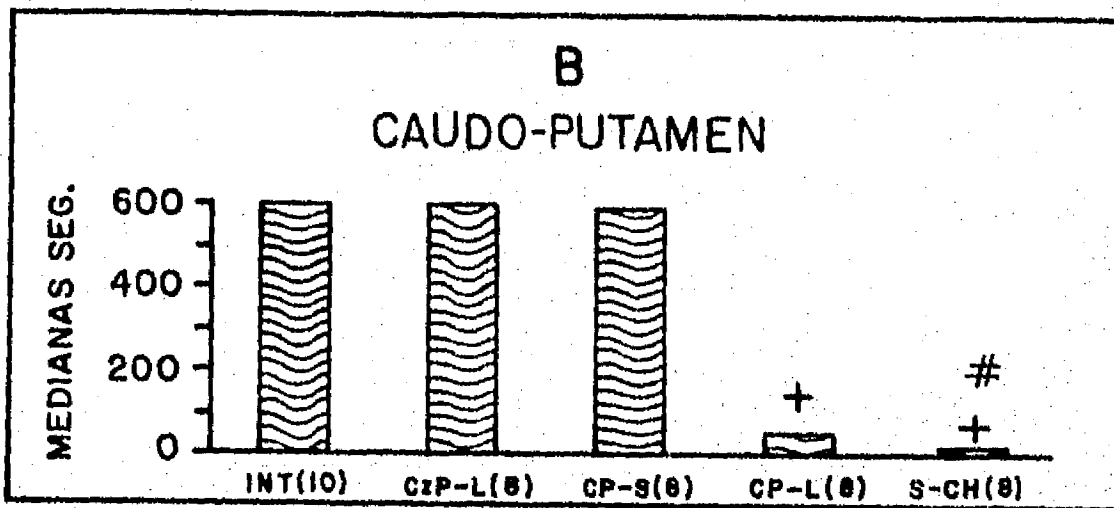
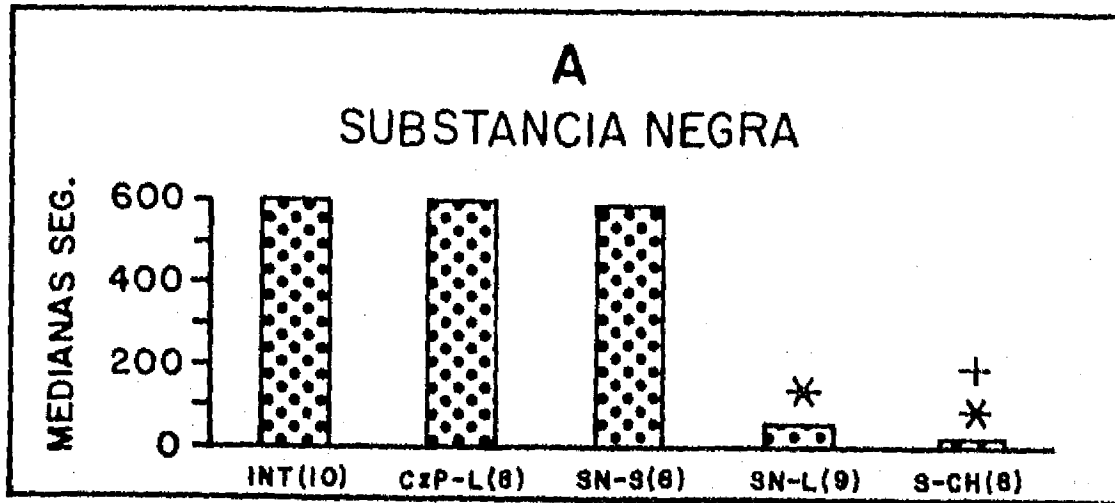


Figura II

GRADIENTE DE EXTINCION  
(2.0mA)

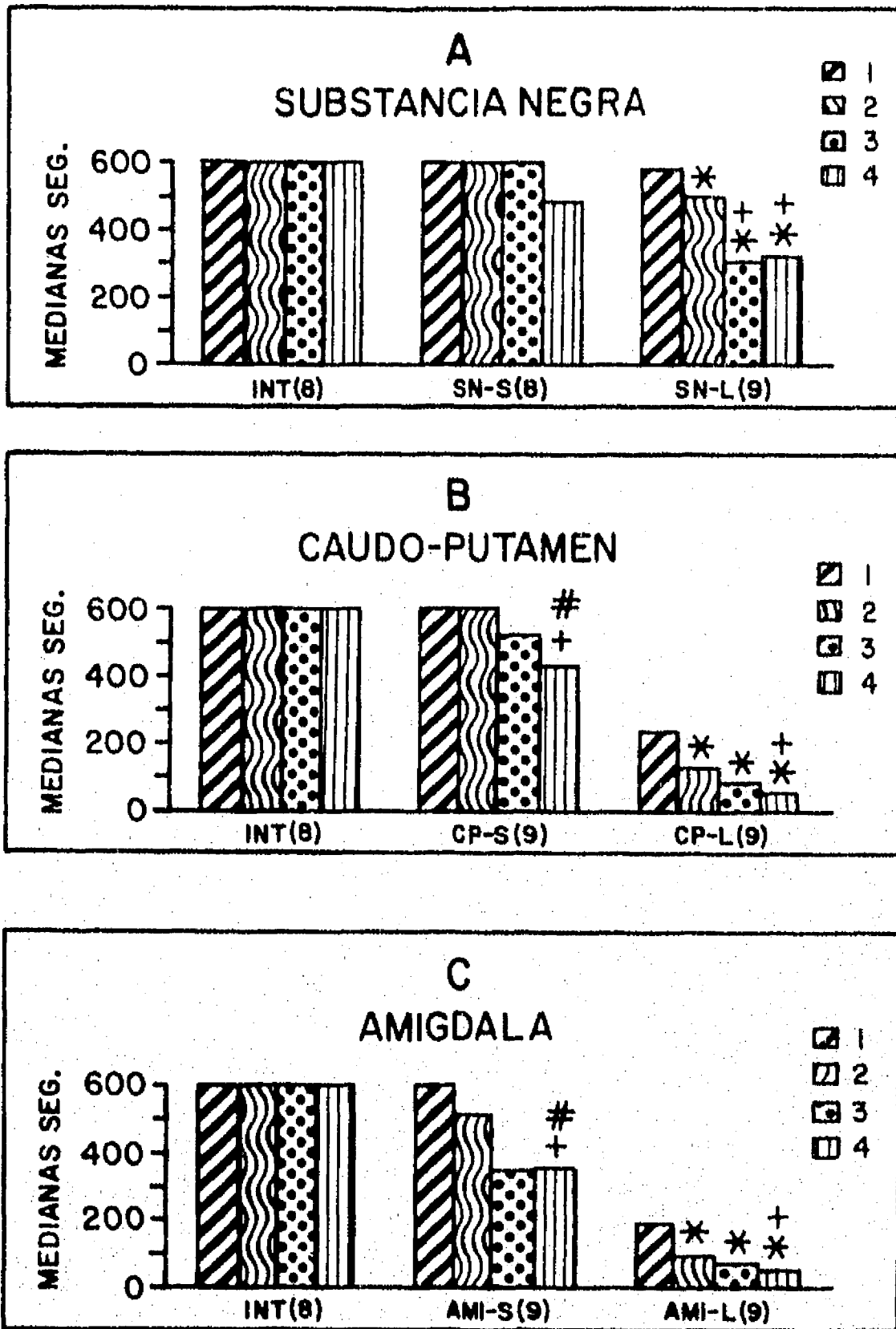


Figura 12

GRADIENTE DE EXTINCION  
(3.0mA)

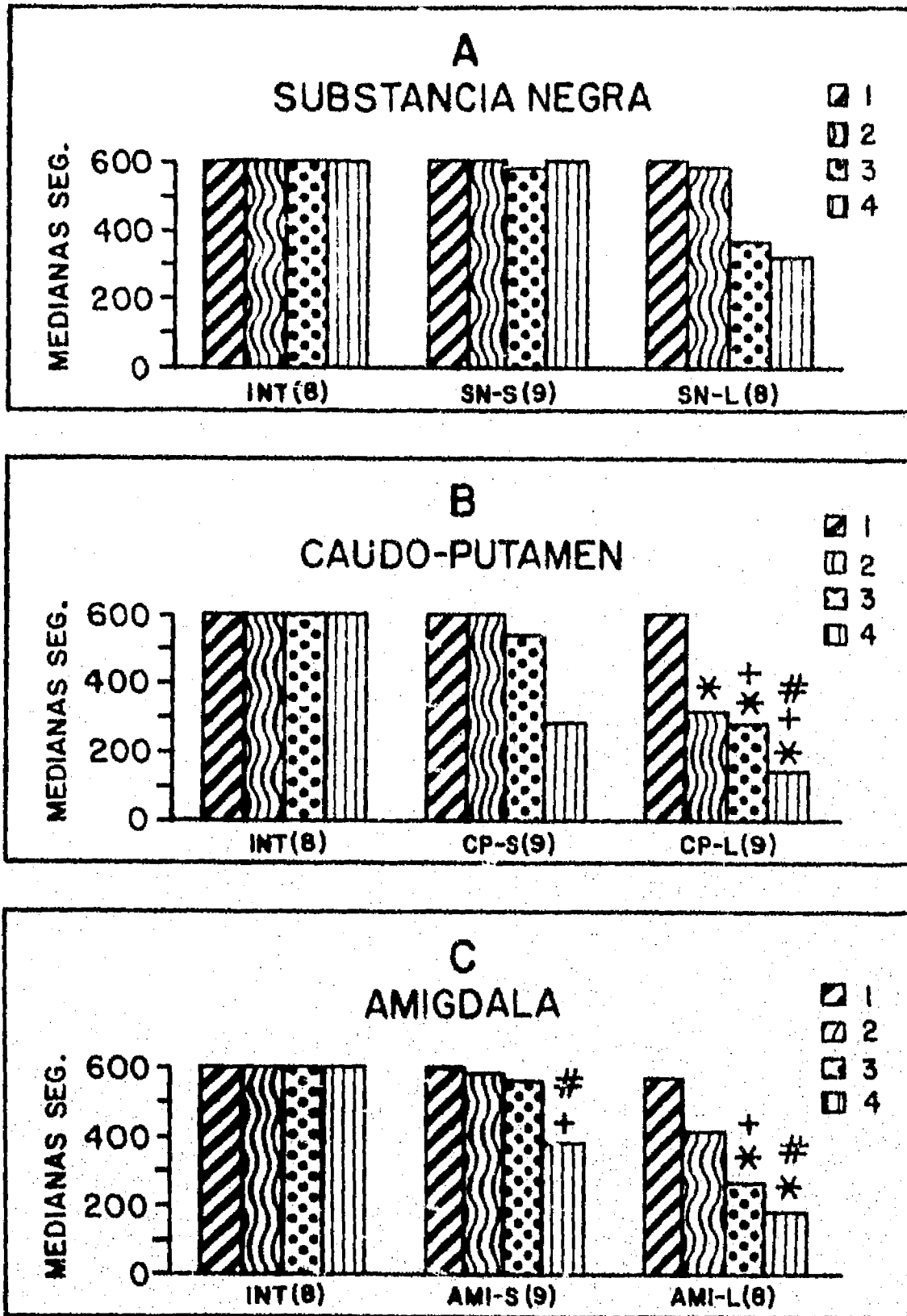


Figura 13

GRADIENTE DE EXTINCION  
(4.0mA)

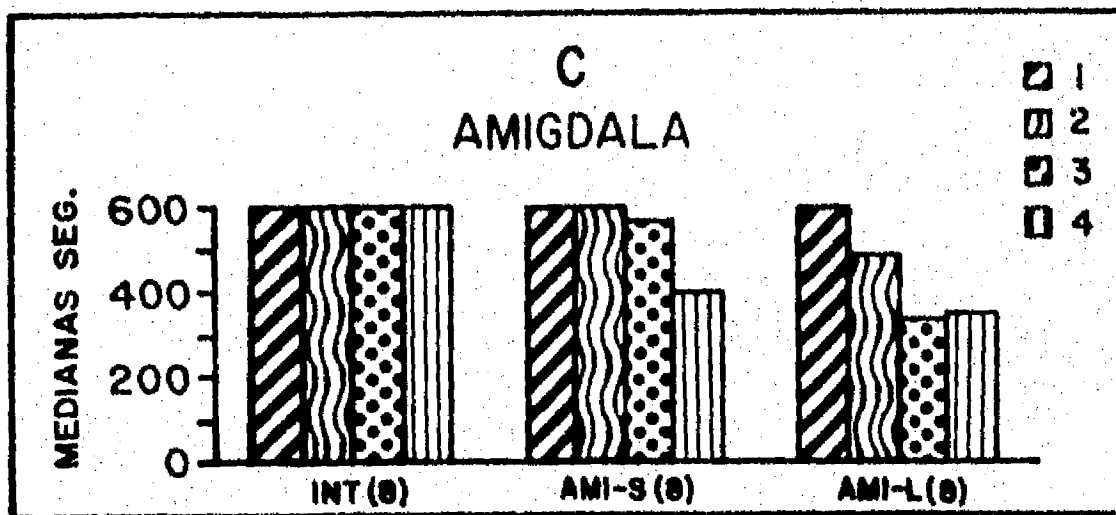
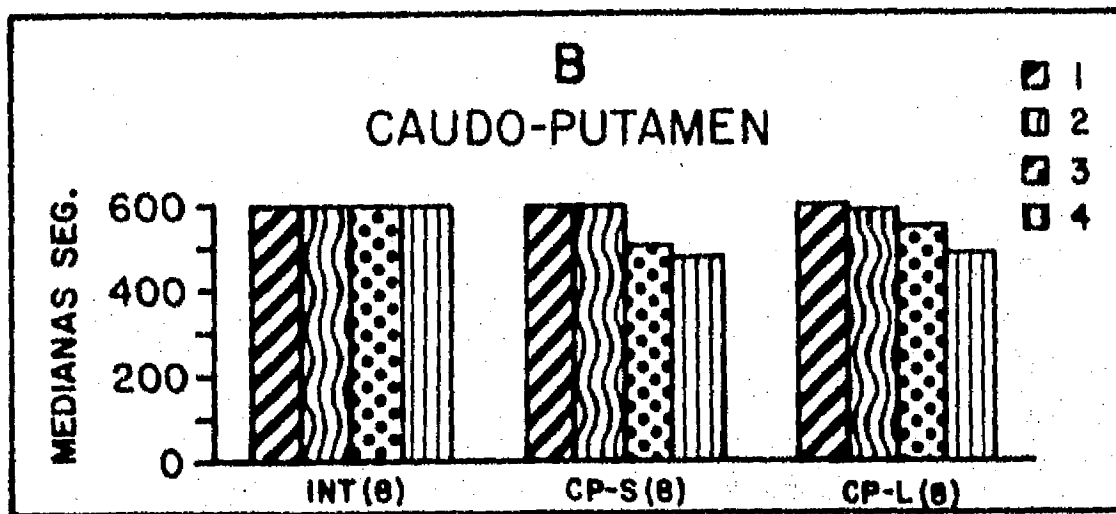
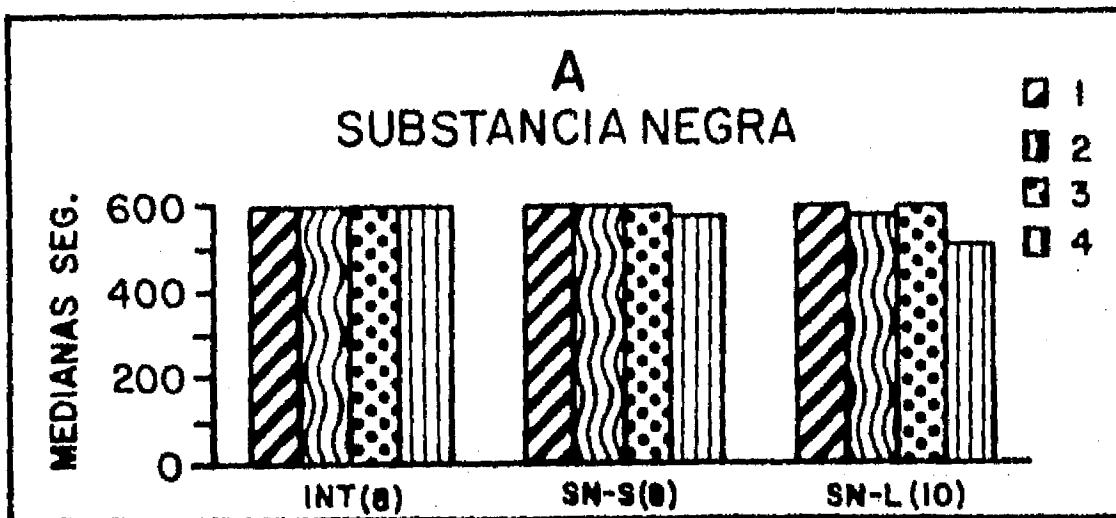


Figura 14

GRADIENTE DE EXTINCION  
(6.0mA)

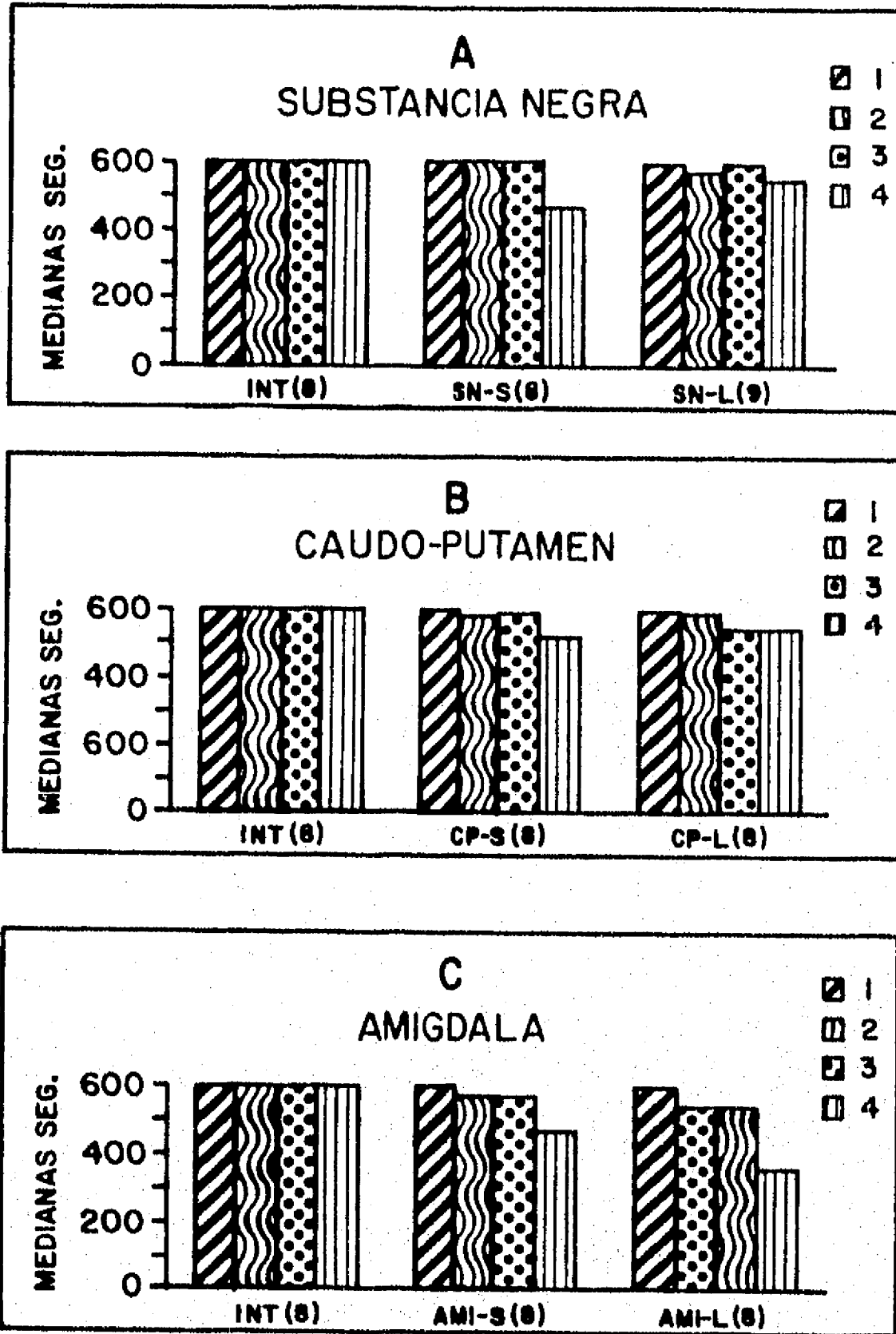


Figura 15

## DISCUSIÓN

Los resultados encontrados permiten concluir que en acuerdo a los hallazgos obtenidos por otros autores (Lorenzini et al., 1993), la consolidación es una medida conductual que es inversamente proporcional al gradiente de extinción de la memoria de largo plazo (en función de la intensidad del estímulo) ( $C \propto 1/E$ ). Esta aseveración permite señalar que de acuerdo con los resultados obtenidos, la intensidad del estímulo ha ejercido una función discriminativa, pero no de generalización del proceso de consolidación mediante mecanismos cerebrales específicos, ya que los resultados obtenidos son diferentes de acuerdo con la intensidad del estímulo incondicionado (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 ó 6.0 mA). La influencia de los efectos de la generalización diferencial también han sido discutidos por Lorenzini et al., (1993).

Desde el punto de vista de la extinción se puede plantear que conforme se incrementa la intensidad del choque eléctrico la magnitud de la extinción es menor, ya que en condiciones de intensidades relativamente bajas (1.0 mA) el grado de extinción en los grupos experimentales es muy marcado. Con intensidades de 2.0 y 3.0 mA durante las diversas sesiones de prueba existe un gradiente de extinción en los grupos controles y experimentales, siendo mayor en la sustancia negra (SN-L, 2.0 mA) con respecto al grupo control (SN-S, 2.0 mA) el cual no presenta extinción. Con 3.0 mA ya no se presenta extinción en los grupos SN-S y SN-L. En los grupos del CP-L y AMI-L (2.0 mA) se presenta un déficit en la retención muy marcados respecto a sus grupos controles (CP-S y AMI-S). Con un incremento de intensidad hasta llegar a 3.0 mA, el CP-L sufre aún el proceso de extinción respecto a su grupo control, CP-S, el cual no la presenta, pero en la amígdala a pesar de que continúa disminuida la retención, ésta es más marcada en magnitud en la AMI-L, respecto a su grupo control AMI-S. En todos los casos el grupo íntegro no presenta el proceso de extinción con 2.0 ni con 3.0 mA.

Al incrementar la intensidad del estímulo hasta llegar a 4.0 mA y 6.0 mA no hay extinción en 4 sesiones de prueba, independientemente de que se haya inyectado lidocaína en cada una de las estructuras.

La consolidación de la memoria y el proceso de reorganización que previamente se había extrapolado a partir de una sesión de retención (Experimentos 1, 2 y 3) se puede ahora corroborar más fielmente a partir de los resultados obtenidos con la técnica de extinción conductual, ya que la aplicación gradual de diversas intensidades de estimulación generan cambios sistemáticos con ahorros de memoria. Realmente, los grupos entrenados con los choques de menor intensidad presentan extinción (consolidación lábil), la cual es gradualmente menor en la medida en que se incrementa dicha intensidad (consolidación fuerte).



En resumen, estos resultados indican que hay una consolidación de la memoria más estable conforme se aplican choques más intensos y que en la medida en que la consolidación es más estable, se induce el cambio funcional de una conectividad en serie a una en paralelo en las estructuras que intervienen en este proceso.

## EXPERIMENTO 5

### SOBRERREFORZAMIENTO E INACTIVACIÓN FUNCIONAL SIMULTÁNEA DE DOS ESTRUCTURAS CEREBRALES

En la literatura científica sobre aprendizaje y memoria se pueden mencionar entre otros experimentos que aportan evidencias sobre la existencia de circuitos en serie y en paralelo, los realizados mediante el bloqueo simultáneo de dos estructuras.

En términos de la conceptualización de un Sistema General del Aprendizaje asumida por Thompson (1982), hay una función unitaria en el dominio de los procesos "ejecutores" donde se podría esperar que las dobles lesiones cerebrales conlleven a déficits de aprendizaje más severos que las lesiones simples. Yu et al., (1989) intentaron determinar si las lesiones bilaterales de dos componentes del Sistema General del Aprendizaje (caudo-putamen dorsal/tálamo ventrolateral, caudo-putamen dorsal/colículo superior o tálamo ventrolateral/colículo superior) podrían producir un mayor deterioro de la capacidad de aprendizaje que las lesiones bilaterales de un solo componente (caudo-putamen dorsal, tálamo ventrolateral o colículo superior). En todas las combinaciones examinadas, una segunda lesión agregada a la primera conllevó a un déficit de aprendizaje más severo en una serie de problemas de inversión espacial que las asociadas con la primera lesión solamente. Esos resultados son compatibles con el punto de vista de que las estructuras anteriormente mencionadas son elementos del mismo sistema funcional complejo relacionado ya sea directa o indirectamente con la capacidad general del aprendizaje.

Desde otro planteamiento teórico, Markowitsch, Kessler y Streicher (1985) realizaron experimentos donde se ha probado la capacidad que tiene el cerebro de la rata para adquirir o retener tareas específicas de aprendizaje, las cuales han sido probadas bajo condiciones de múltiples lesiones y sobreentrenamiento variable en tareas de evitación activa y alternancia retardada. Las lesiones seriales se realizaron en la corteza del cíngulo y prefrontal medial; el tálamo dorsomedial y anterior y el hipocampo dorsal y ventral. Una parte del estudio consistió en hacer lesiones seriales en diferentes combinaciones de dos de las tres estructuras antes de la adquisición de las tareas: corteza del cíngulo y pre frontal medial/tálamo dorsomedial y anterior; tálamo dorsomedial y anterior/hipocampo dorsal ventral y corteza del cíngulo y pre frontal medial/hipocampo dorsal ventral.

Los resultados demostraron que los tres grupos por combinaciones de lesiones de dos estructuras fueron capaces de adquirir ambas tareas. Sin embargo, otro grupo muy exitoso fue aquel sometido a sobreentrenamiento previo (1,280 ensayos acumulados en dos periodos sucesivos de adiestramiento) respecto al otro grupo sometido a 240 ensayos. Una característica importante de este estudio es que los sujetos estaban sometidos a lesiones seriales en las 3 estructuras.

Estos resultados llevan a concluir que el sobreentrenamiento tiene efectos protectores sobre el aprendizaje y apoyan la hipótesis de la importancia de la práctica de la tarea aprendida que brinda la experiencia conductual (a través de un adecuado ahorro del aprendizaje y la memoria). Los autores proponen que el sobreentrenamiento conlleva a un almacenamiento extensamente distribuido de la información en el cerebro.

Markowitsch et al., (1985) proponen que una o dos estructuras: el neocórtex (Divac, 1972) y los cuerpos mamilares (Thompson, 1974) pueden tomar las funciones normalmente controladas por los tres complejos estructurales lesionados en este experimento. Lesiones de esas dos estructuras resultan en alteraciones conductuales similares a aquellas de la corteza prefrontal, el tálamo dorsomedial y el hipocampo. Estos autores ya proponen un procesamiento en paralelo de la información.

Como se ha descrito, los planteamientos teóricos de Thompson (1982) y Markowitsch et al., (1985) ofrecen correlatos independientes de procesos en serie y de reorganización en paralelo a través de estudios de doble combinación de estructuras. Sin embargo, los estudios no son comparables por las diferentes condiciones experimentales (estructuras cerebrales, tareas de aprendizajes, intensidades de entrenamiento, etc.). Por esta razón en el Experimento 5 se planteó finalmente hacer los estudios comparativos apoyados inicialmente en la participación serial del caudoputamen, la sustancia negra y la amígdala en el condicionamiento de evitación inhibitoria, por bloqueo bilateral de una sola estructura, para proponer una participación en paralelo, por bloqueo reversible bilateral en forma simultánea en doble combinación de estructuras, en una tarea sobrerreforzada. Basado en estos antecedentes teóricos se planteó la siguiente hipótesis:

**El sobrerreforzamiento ejerce un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada experimental cuando se produce la inactivación funcional bilateral y simultánea en dos estructuras cerebrales (CP y SN, CP y AMI o SN y AMI) un minuto después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria.**

## PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de la quinta hipótesis experimental se utilizaron 8 grupos independientes de ratas para formar los 6 grupos controles y 3 grupos experimentales, los cuales se sometieron a un sobrerreforzamiento en una tarea de evitación inhibitoria aplicando un choque eléctrico de 6.0 mA, excepto el grupo sometido a las pruebas de habituación (0.0 mA). Un minuto después del entrenamiento todos los grupos implantados bilateralmente en combinaciones de dos de las tres estructuras cerebrales recibieron las dosis de sustancias establecidas. Las ratas fueron distribuidas al azar para formar los grupos controles y experimentales (Tabla XI).

Experimento 5 Doble Estructura Sobrerreforzamiento en Evitación Inhibitoria				
GRUPOS CONTROLES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ l/min	Periodo de Aplicación
Integro	0.0	-	-	-
Integro	6.0	-	-	-
CP y SN	6.0	NaCl al 0.9%	1.0 - 0.5	1' S.A.
CP y AMI	6.0	NaCl al 0.9%	1.0 - 0.5	1' S.A.
SN y AMI	6.0	NaCl al 0.9%	0.5 - 0.5	1' S.A.
GRUPOS EXPERIMENTALES				
Grupos	INT (mA)	Tratamiento	Dosis $\mu$ l/min	Periodo de Aplicación
CP y SN	6.0	lidocaína al 2%	1.0 - 0.5	1' S.A.
CP y AMI	6.0	lidocaína al 2%	1.0 - 0.5	1' S.A.
SN y AMI	6.0	lidocaína al 2%	0.5 - 0.5	1' S.A.

TABLA XI. Diseño del Experimento 5: Grupos controles y experimentales. 1' S.A.: un minuto después de la sesión de adquisición.

### Grupos Controles:

- Un grupo sometido a todo el proceso de entrenamiento, pero que no recibió el choque eléctrico (control de habituación).
- Un grupo íntegro.
- Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en doble estructura: CP y SN, CP y AMI o SN y AMI a los cuales se les administró los volúmenes definidos previamente de NaCl al 0.9% en cada estructura.

### Grupos Experimentales:

Tres grupos implantados con cánulas bilateralmente en doble estructura: CP y SN, CP y AMI o SN y AMI a los cuales se les administró los volúmenes definidos previamente de lidocaína al 2% en cada estructura.

Todos los grupos fueron probados en una sola sesión de retención (primera extinción). Estos mismos grupos fueron sometidos 2 días después al procedimiento experimental para medición de la actividad locomotora en las siguientes fases: Una administración de lidocaína o solución salina y a las 24 horas siguientes se realizaron las pruebas de actividad locomotora durante dos períodos de registro de 10 minutos con un intervalo de 10 minutos entre cada fase.

## **RESULTADOS**

El análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis no reveló diferencias significativas en las latencias de adquisición ( $H = 10.9753$ , g.l. = 7,  $p = 0.1397$ ) pero sin embargo se presentaron diferencias significativas en las latencias de escape ( $H = 7.5825$ , g.l. = 6,  $p = 0.0074$ ).

Mediante la prueba U de Mann Whitney se encontraron las siguientes diferencias significativas en las latencias de escape con respecto al grupo control INT: INT vs SNCP-S ( $U = 10.000$ ,  $p = 0.0186$ ); INT vs SNCP-L ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0009$ ); INT vs SNAM-S ( $U = 4.000$ ,  $p = 0.0016$ ); INT vs SNAM-L ( $U = 4.000$ ,  $p = 0.0016$ ); INT vs CPAM-S ( $U = 9.000$ ,  $p = 0.0079$ ); INT vs CPAM-L ( $U = 13.500$ ,  $p = 0.0260$ ). También se reportaron diferencias significativas con respecto al grupo experimental CPAM-L: CPAM-L vs SNCP-L ( $U = 10.000$ ,  $p = 0.0186$ ), CPAM-L vs SNAM-S ( $U = 14.500$ ,  $p = 0.0330$ ) y CPAM-L vs SNAM-L ( $U = 15.500$ ,  $p = 0.0416$ ). En todos los casos el grupo íntegro presentó una menor latencia de escape. Ver la Tabla XII.

Los resultados del análisis de varianza en la primera retención mediante la prueba de Kruskal-Wallis revelan que existen diferencias significativas entre los grupos estudiados: ( $H = 29.4332$ , g.l. = 6,  $p < 0.0001$ ). Ver la Tabla XIII.

En el segundo nivel de análisis al comparar los grupos independientes en la primera retención (24 hrs) mediante la prueba de U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre el grupo INT vs SNCP-L ( $U = 13.500$ ,  $p = 0.0467$ ); INT vs SNCP-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.004$ ); INT vs SNAM-S ( $U = 9.000$ ,  $p = 0.0079$ ); INT vs CPAM-S ( $U = 4.500$ ,  $p = 0.0019$ ); INT vs SNAM-L ( $U = 9.000$ ,  $p = 0.0079$ ); INT vs CPAM-L ( $U = 9.000$ ,  $p = 0.0079$ ); INT vs S-CH ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ). Todos los grupos difirieron del grupo S-CH: S-CH vs SNCP-S ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0009$ ), S-CH vs SNAM-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ); S-CH vs CPAM-S ( $U = 0.000$ ,  $p = 0.0004$ ); S-CH vs SNCP-L ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0009$ ); S-CH vs SNAM-L ( $U = 1.000$ ,  $p = 0.0006$ ); S-CH vs CPAM-L ( $U = 4.000$ ,  $p = 0.0016$ ). No se encontraron diferencias en los grupos controles y experimentales por combinaciones de dos estructuras. Estos resultados se representan en la Fig. 16.

#### Análisis estadístico de la actividad locomotora:

Con excepción del resto de los experimentos el análisis de la actividad motora se realizó mediante estadística paramétrica. El análisis estadístico reveló diferencias en el análisis de varianza con parcelas divididas tomando en consideración dos factores: el Factor A se refiere a las estructuras (y tratamientos), mientras que el Factor B se refiere a los dos tiempos durante los cuales se midió la actividad motora (Factor A,  $F(1.98)$ , g.l. = 58,  $p = 0.076$ ; Factor B,  $F(24.22)$ , g.l. = 59,  $p < 0.001$ ; interacción A x B,  $F(0.41)$ , g.l. 51,  $p = 0.889$ ). Estos resultados se representan en la Fig. 17.

GRUPOS	INT	SNCP-S	SNAM-S	CPAM-S	SNCP-L	SNAM-L	CPAM-L
n	8	7	8	8	7	8	8
MD	3.5	6.7	7.5	5.2	8.3	7.0	4.75
SNCP-S	U=10.000 P=0.0186						
SNAM-S	U=4.000 P=0.0016	N.S.					
CPAM-S	U=9.000 P=0.0079	N.S.	N.S.				
SNCP-L	U=1.000 P= 0.0009	N.S.	N.S.	N.S.			
SNAM-L	U=4.000 P=0.0016	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		
CPAM-L	U=13.500 P=0.0260	N.S.	U=14.500 P=0.0330	N.S.	U=10.000 P=0.0186	U=15.500 P=0.0416	

TABLA XII : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos controles y experimentales de doble estructura e n la sesión de escape. Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 17.5825$ , g.l. = 6,  $p < 0.0074$ .

GRUPOS	INT	SNCP-S	SNAM-S	CPAM-S	SNCP-L	SNAM-L	CPAM-L	S-CH
INT(mA)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	0.0
n	8	7	8	8	7	8	8	8
MD	600	450.3	272.6	323.25	513.8	269.9	179.2	11.55
SNCP-S	U=0.000 P=0.0004							
SNAM-S	U=9.000 P=0.0079	N.S.						
CPAM-S	U=4.500 P=0.0019	N.S.	N.S.					
SNCP-L	U=13.500 P= 0.0467	N.S.	N.S.	N.S.				
SNAM-L	U=9.000 P=0.0079	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.			
CPAM-L	U=9.000 P=0.0079	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		
S-CH	U=0.000 P=0.0004	U=1.000 P=0.0009	U=0.000 P=0.0004	U=0.000 P=0.0004	U=1.000 P=0.0009	U=1.000 P=0.0006	U=4.000 P=0.0016	

TABLA XIII : Matriz de los resultados estadísticos obtenidos al comparar los grupos controles y experimentales de doble estructura en la primera prueba de retención. Datos del análisis de varianza de Kruskal-Wallis:  $H = 29.4332$ , g.l. = 7,  $p < 0.0001$ .



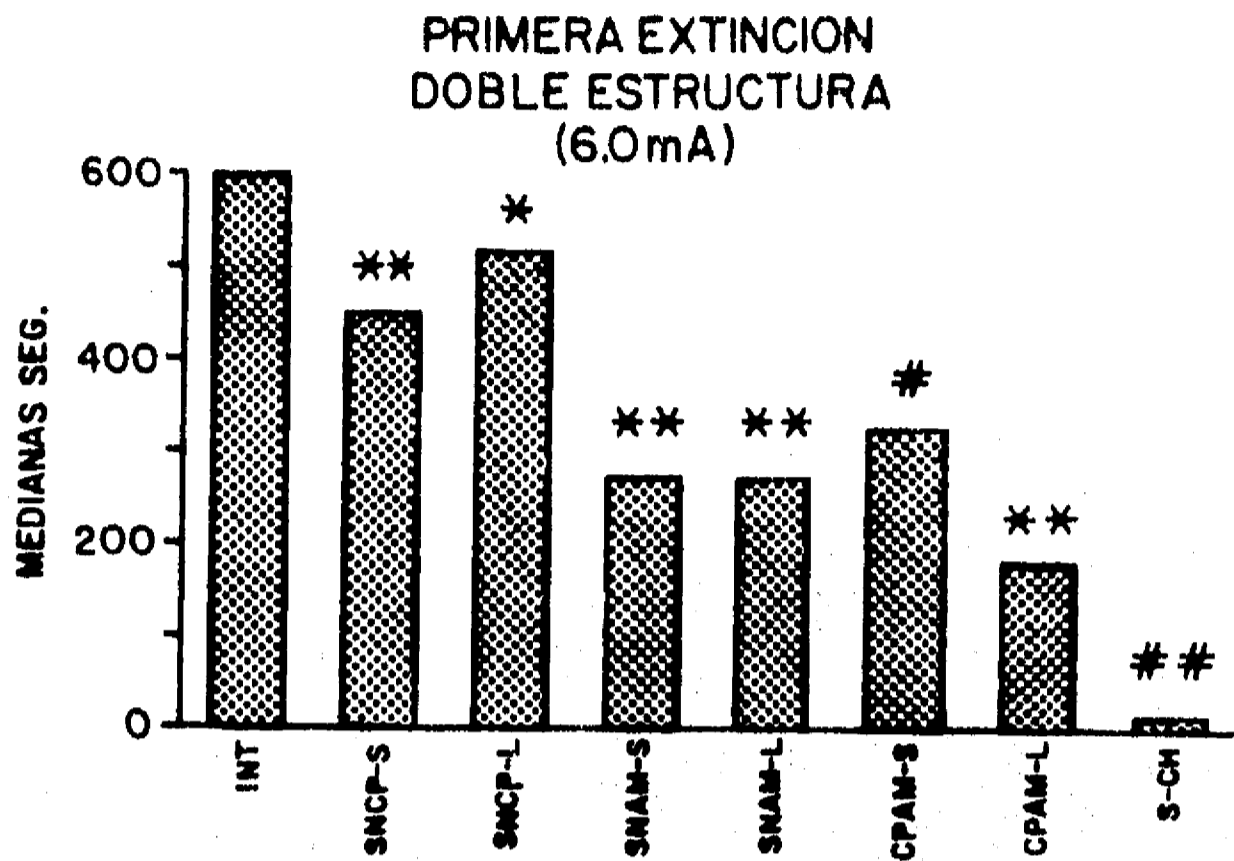


Figura 16. Efectos de la administración de lidocaína en la primera extinción (24 hrs) del condicionamiento de evitación inhibitoria en los grupos implantados por combinaciones dobles de tres estructuras y entrenados con 6.0 mA. Las abreviaturas son las siguientes: INT, íntegro; SNCP, sustancia negra y caudo-putamen; SNAM, sustancia negra y amígdala; CPAM, caudo-putamen y amígdala; L, lidocaína; S, solución salina isotónica, S-CH, grupo íntegro sin choque. Las infusiones de L o S fueron realizadas 1 min después del entrenamiento. Todos los grupos difirieron significativamente del grupo INT (\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.005$ ; #  $p < 0.002$ ; ##  $p < 0.0005$ ). El grupo S-CH tuvo una latencia significativamente menor que la de cada una de los otros grupos ( $p$  entre 0.002 y 0.0004).

### ACTIVIDAD LOCOMOTORA DOBLE ESTRUCTURA (6.0mA)

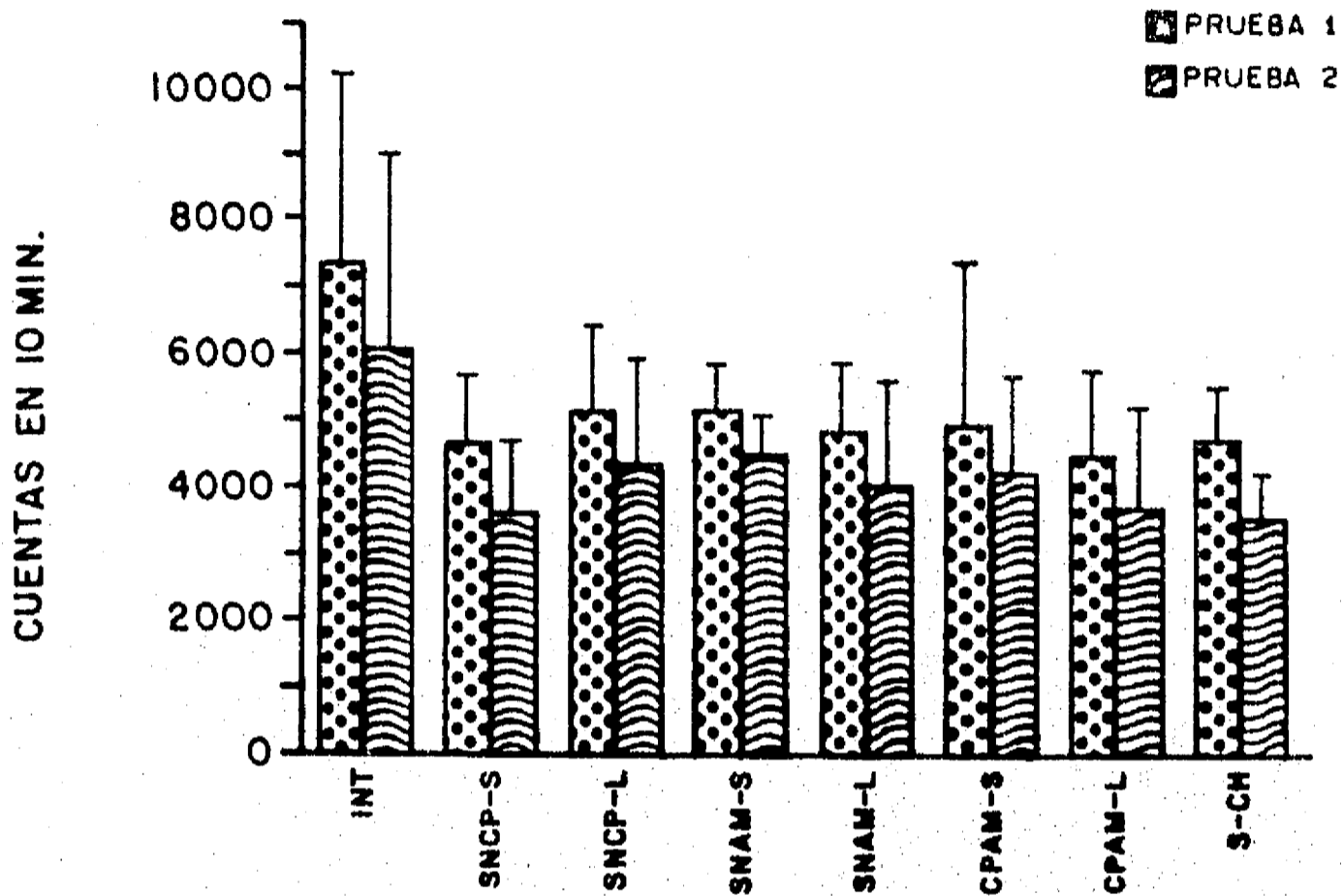


Figura 17. Resultados de la primera y segunda prueba de actividad locomotora (el tiempo de registro para cada prueba fue de 10 minutos) en sujetos implantados en combinación de doble estructura e inyectados bilateralmente con lidocaína o solución salina. Todas las evaluaciones se realizaron a las 24 horas post infusión de la lidocaína. Las abreviaturas corresponden a la Fig. 16. En ninguno de los grupos se presentaron diferencias significativas. (Resultados expresados en promedios y errores estándar).

## DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el quinto experimento demuestran evidencias correlacionadas con otros experimentos de que existe participación de mecanismos cerebrales con distribución en paralelo para el procesamiento de la información, ya que no se presentaron déficits por múltiples lesiones. Estos hallazgos experimentales explican el efecto sobreprotector en contra de la amnesia retrógrada cuando se producen lesiones multifocales en sujetos sobreentrenados (Markowitsch et al., 1985).

El procesamiento distribuido en paralelo ofrece un marco de referencia acerca de la naturaleza y organización de la percepción, la memoria, el lenguaje y el pensamiento. De acuerdo al modelo de distribución en paralelo, el procesamiento de la información tiene lugar a través de la interacción de un gran número de unidades de procesamiento simple organizadas en módulos (McClelland, 1994).

Se podría proponer que en condiciones de sobrerreforzamiento otras estructuras cerebrales estarían involucradas en la adquisición (procesamiento en paralelo), la consolidación y el almacenamiento temporal de la información. Kimura (1995) señala que las entradas límbicas y corticales específicas a los ganglios basales interactúan con el estriado. El sistema límbico (amígdala, hipocampo, etc.) ejecuta una evaluación biológica de la información, originada desde el ambiente externo e interno y produce señales relacionadas con la motivación al estriado a través del sistema dopaminérgico nigro-estriatal. El estriado adquiere una actividad dependiente del contexto conductual y expresa la información aprendida, la cual podría contribuir a la selección de la conducta. Sin embargo, pueden existir mecanismos de "post-consolidación" (Izquierdo, 1989) posiblemente en otras estructuras subcorticales, pero principalmente en estructuras corticales, probablemente en corteza entorrinal (Izquierdo et al., 1995) neocorteza (Prado-Alcalá, 1995) o corteza insular (Bermúdez-Rattoni, 1995; Miller, 1981). Estas interpretaciones explicarían que la memoria remota es capaz de expresarse aún en casos de múltiples lesiones debido a la convergencia en paralelo, como se observa en los casos de amnesia experimental y clínica, reportados en la literatura científica. Sin embargo, es necesario destacar que el procesamiento en paralelo no excluye un procesamiento serial de la información (Heilman y Valenstein, 1985).

El hecho de que todos los grupos implantados hayan mostrado una mayor latencia de escape que el grupo Integro, indica que el trauma quirúrgico alteró la sensibilidad a la estimulación nociceptiva, produciendo un incremento en el umbral al dolor. A pesar de que esta posibilidad sea correcta, todos los grupos adquirieron, almacenaron y ejecutaron la respuesta condicionada.

Es importante señalar además que los resultados encontrados en este experimento no se deben a un probable déficit motor, considerando que el análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los grupos controles y experimentales sometidos a la implantación combinada, ni de estos con respecto al principal grupo control, el grupo que no recibió el choque eléctrico (S-CH). Esto indica que ni el traumatismo quirúrgico ni el efecto farmacológico de la lidocaína alteraron las funciones motoras. Estos datos también se apoyan en los resultados experimentales de lesión combinada realizados por Sánchez-Alavez (comunicación personal) en las mismas estructuras; lo que indicaría que los remanentes de memoria por procesamiento en paralelo se mantienen a pesar de los ligeros déficits sensoriales en casos de traumatismos craneoencefálicos multifocales.

## CAPITULO V

### DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo general planteado en esta investigación fue: **evaluar la participación funcional del caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala durante la consolidación y reorganización de la memoria a través de circuitos de procesamiento de la información en serie y en paralelo, cuando se aplican estímulos de bajo, intermedio y alto reforzamiento en un condicionamiento de evitación inhibitoria.**

### EXPERIMENTO 1

De acuerdo con los datos estadísticos presentados en el primer experimento se cubrió el objetivo específico # 1 y además permitieron aceptar la hipótesis de trabajo propuesta para este experimento:

**La inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% del caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala posterior a un condicionamiento de evitación inhibitoria, aplicando un estímulo nociceptivo de baja intensidad, produce pérdida de la memoria de largo plazo.**

Los resultados obtenidos en el primer experimento demostraron que los grupos controles entrenados con 1.0 mA tuvieron una ejecución virtualmente perfecta y no difieren significativamente entre sí, excepto con el grupo entrenado con 0.0 mA, lo cual es de esperarse. Los grupos experimentales mostraron una memoria de largo plazo extremadamente disminuida, aunque su ejecución fue mayor que la del grupo entrenado con 0.0 mA, lo cual indica que existe un mínimo ahorro del aprendizaje en estos grupos sometidos a la inactivación funcional. Un dato sobresaliente es la demostración de que existen diferencias significativas entre el grupo sometido al bloqueo reversible en corteza parietal y los grupos experimentales bloqueados en las otras tres estructuras (SN, CP o AMI), lo cual ha sido demostrado en otros experimentos (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989)

Las evidencias reportadas en la literatura (ver Apéndice) llevan a proponer que la corteza parietal participa en otras memorias en paralelo (con independencia funcional en el condicionamiento de evitación inhibitoria). Pero un hallazgo determinante es que los procesos de discriminación neural del estímulo de baja intensidad parecen depender del atributo asignado a las diversas estructuras cerebrales, ya que se presenta un déficit en la memoria cuando se produce un bloqueo de cualquier estructura subcortical (SN, CP o AMI) conectada serialmente (Lepiane y Phillips, 1978).

## EXPERIMENTO 2

Los resultados obtenidos en el experimento 2, apoyan parcialmente el objetivo específico # 2 y las hipótesis de trabajo que se habían planteado para este experimento:

**La inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% del caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala posterior a un condicionamiento de evitación inhibitoria aplicando un estímulo nociceptivo de intensidad intermedia (2.0 mA) produce un déficit parcial en la consolidación de la memoria.**

En este experimento los datos estadísticos indican que el proceso de reorganización funcional es determinante para la substancia negra, porque se independiza del proceso de consolidación de la memoria y probablemente ahora se ha conectado en paralelo con el resto de las estructuras que participan en este proceso. Sin embargo, el caudo-putamen y la amígdala siguen siendo importantes en el procesamiento en serie durante la consolidación de la memoria.

## EXPERIMENTO 3

En este experimento se cumplió el objetivo específico # 3 y se aceptó la hipótesis de trabajo:

**Una alta intensidad del reforzador negativo impedirá el cuadro de amnesia retrógrada experimental cuando se realiza una inactivación funcional reversible con lidocaína al 2% en el caudo-putamen, la substancia negra o la amígdala, un minuto después del condicionamiento de evitación inhibitoria.**

Los resultados encontrados sugieren que con una intensidad de 3.0 mA las tres estructuras han reorganizado la información hacia un sistema en paralelo. Este proceso implica que se ha ejercido un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada experimental. En estas condiciones ninguna de las estructuras estudiadas es indispensable en el procesamiento de la información.

Además, es muy claro en el análisis de las tres intensidades un gradiente de amnesia retrógrada experimental tanto inter como intraestructuralmente, que son finalmente ahorros de la memoria.

#### EXPERIMENTO 4

Realmente este experimento fue el análisis general adicional de todos los experimentos previos y agregando nuevas intensidades para evaluar globalmente la consolidación de la memoria bajo un procedimiento de extinción en 4 sesiones, en el cual se cumplió el objetivo # 4 y se aceptó la hipótesis de trabajo.

**El efecto sobre la consolidación de la memoria (C) al inactivar funcionalmente post-entrenamiento el caudo-putamen, la sustancia negra o la amígdala en ratas entrenadas con diversas intensidades de estímulo aversivo (I), es inversamente proporcional al gradiente de extinción (E) de la respuesta de evitación inhibitoria.**

Debido a la gran cantidad de datos analizados en este experimento, los resultados más generales permiten postular que el proceso de consolidación está relacionado directamente con la intensidad de estimulación, lo cual podría explicar que en el gradiente de amnesia retrógrada experimental existen estructuras cerebrales que a bajas intensidades operan en serie (consolidación lábil), a intensidades intermedias opera el principio de reorganización funcional desde un sistema en serie hacia un sistema en paralelo (con un efecto sobreprotector parcial en contra del estado amnésico y destacándose la independencia funcional de la SN, pero manteniendo la participación del CP y la AMI), y a altas intensidades las tres estructuras operan en paralelo (consolidación fuerte).

Es también importante destacar las características primordiales del estímulo eléctrico (intensidad) que fue controlado en este experimento, ya que se refleja fielmente en el gradiente de extinción, lo cual indica que éste ejerce un efecto discriminativo a nivel del sistema nervioso central.

#### EXPERIMENTO 5

Los resultados encontrados en el quinto experimento cubrieron los objetivos específicos # 5 y 6 y además permitieron aceptar la hipótesis de trabajo propuesta para este experimento:

**El sobrerreforzamiento ejerce un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada experimental cuando se produce la inactivación funcional bilateral simultánea en combinaciones dobles de tres estructuras cerebrales (CP-SN, CP-AMI o SN-AMI) un minuto después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria.**

Por lo general, los estudios realizados para investigar las deficiencias en la consolidación de la memoria se han asociado con alteraciones en estructuras cerebrales que codifican sus atributos particulares (espaciales, emocionales, motivacionales, patrones motores, etc.), pero también es posible que algún mecanismo de plasticidad cerebral permita la expresión de la memoria en casos de lesiones cerebrales localizados o multifocales. Los resultados encontrados en este experimento permiten postular que existe una reorganización funcional cerebral de circuitos en serie hacia circuitos en paralelo, lo cual permite explicar que el sobrerreforzamiento ejerza un efecto protector en contra de la amnesia retrógrada experimental. Es importante señalar que a pesar de la ligera pérdida de la sensibilidad en los grupos implantados bilateralmente aún se conservan remanentes de memoria.

Esta postulación se basa en el hecho de que la inactivación funcional de cualquiera de las estructuras estudiadas, produce un drástico estado amnésico, lo cual indica que están conectadas en serie y que cada una es esencial para que se establezca la memoria. Sin embargo, cuando dos de ellas son inactivadas simultáneamente después de que las ratas son entrenadas con un reforzador de alto valor, el proceso de consolidación se mantiene. Este segundo hecho indica que aunque estas estructuras sigan participando en el proceso mnémico, ya no son indispensables, porque ahora se reorganizan funcionalmente para conectarse en paralelo y que otras estructuras toman su función y se encargan de consolidar la información.



## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES

Los resultados de los cinco experimentos planteados en este trabajo de investigación llevan a concluir que:

- 1.- La actividad normal del caudo-putamen, la substancia negra y la amígdala es necesaria para la consolidación de la memoria de evitación inhibitoria.
- 2.- A bajos niveles de reforzamiento (1.0 mA) estas estructuras están conectadas en serie.
- 3.- La corteza parietal no participa en este proceso de consolidación de la información y probablemente registra información en paralelo en otro tipo de memoria.
- 4.- Con un incremento de intensidad (2.0 mA) la substancia negra se independiza del proceso de consolidación, mientras que el caudo-putamen y la amígdala están críticamente involucrados en el proceso.
- 5.- Con un incremento adicional de 1.0 mA (de 2.0 mA a 3.0 mA) la interferencia con la actividad normal del caudo-putamen, la amígdala y la substancia negra no produce déficit en la consolidación de la memoria. En este experimento se sugiere que estas estructuras están conectadas funcionalmente en paralelo con otras estructuras que también participan en esta función cognitiva.
- 6.- El proceso de consolidación está relacionado directamente con la intensidad de estimulación, lo cual podría explicar que en el gradiente de amnesia retrógrada experimental existen estructuras cerebrales que a bajas intensidades operan en serie (consolidación lábil), a intensidades intermedias sufren un proceso de reorganización desde un sistema en serie hacia un sistema en paralelo y a altas intensidades operan en paralelo (consolidación fuerte).
- 7.- Algunas deficiencias en la consolidación de la memoria se pueden asociar a alteraciones en estructuras cerebrales que codifican sus atributos particulares (consolidación en serie) pero también es posible la existencia de mecanismos de plasticidad cerebral (consolidación mediante sistemas cerebrales distribuidos en paralelo) que permitan la expresión de la memoria en casos de lesiones cerebrales localizadas o multifocales.
- 8.- La aplicación gradual de diversas intensidades de estimulación generan incrementos sistemáticos en el ahorro de la memoria.

- 9.- El nivel máximo de ejecución asintótica (6.0 mA) en cuatro sesiones de extinción en un indicador más fiel del proceso de reorganización y consolidación en paralelo de la memoria de largo plazo hacia una o varias estructuras cerebrales.
- 10.- El modelo de consolidación de la memoria en serie y en paralelo puede explicar algunos hallazgos de la amnesia experimental y humana.

## CAPITULO VII

### REFERENCIAS

- Aceves, J., Floran, B., Martínez-Fong, D., Benitez, J., Sierra, S., and Flores, G. (1992). Activation of D<sub>1</sub> receptors stimulates accumulation of  $\tau$ -aminobutyric acid in slices of the pars reticulata of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci. Lett.*, 145: 40-42.
- Ader, R. (1974). Letter to the editor. *Psychosomatic Medicine*. 36: 183-184.
- Ader, R. and Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44: 53-85.
- Ader, R., Cohen, N., and Felten, D. (1995). Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345: 99-103.
- Ader, R., Felten, D.L., and Cohen, N. (Eds.) (1991). *Psychoneuroimmunology*, second ed. New York: Academic.
- Aggleton, J. (1992). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley
- Aggleton, J.P., Burton, M., and Passingham, R.E. (1980). Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Research*, 190, 347-368.
- Aggleton, J.P., Petrides, M., and Iversen, S.D. (1981). Differential effects of amygdaloid lesions on conditioned taste aversion learning by rats. *Physiology and Behavior*, 27: 397-400.
- Albert, M. and Bignami, G. (1968). Effects of frontal, medial cortical and caudate lesions on two way avoidance learning by rats. *Physiology and Behavior*, 3: 141-147.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, 12(10): 366-375.
- Alexander, G.E. and Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 266-271.

- Alexander, G.E., DeLong, M.R. and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9: 357-381.
- Altman, H.J., Stone, W.S., and Ogren, S.O. (1987). Evidence for a possible functional interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval. *Behavioral and Neural Biology*, 48: 49-62.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., and Squire, L.R. (1994). The animal model of human amnesia: Long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 91: 5637-5641.
- Amir, S., Brown, Z.W., and Amit, Z. (1980). The role of endorphin in stress: Evidence and speculation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4: 77-86.
- Arai, H., Kosaka, K., and Lizuka, R. (1984). Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. *Journal of Neurochemistry*, 43: 388-393.
- Araki, T. and Endo, K. (1976). Short latency EPSPs of pyramidal tract cells evoked by stimulation of the centrum medianum-parafascicular complex and the nucleus ventralis anterior of the thalamus. *Brain Research*, 113: 405-410.
- Arbilla, S. and Langer, S.Z. (1978). Morphine and  $\beta$ -endorphin inhibit release of noradrenaline from cerebral cortex but not of dopamine from rat striatum. *Nature*, 271: 559-561.
- Arregui, A., Perry, E.K., Rossor, M., and Tomlinson, B.E. (1982). Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease: Increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *Journal of Neurochemistry*, 38: 1490-1492.
- Asin, K.E., and Fibiger, H.C. (1984). Spontaneous and delayed spatial alternation following damage to specific neuronal elements within the nucleus medianus raphe. *Behavioural Brain Research*, 13: 241-250.
- Atkinson, R.C. and Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In: *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, (Vol. 2). K.W. Spence and J.T. Spence (Eds.) New York: Academic Press, 89-195.
- Avendaño, C., Price, J. L., and Amaral, D.G. (1983). Evidence for an amygdaloid projection to premotor cortex but not to motor cortex in the monkey. *Brain Research*, 264: 111-117.
- Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.

- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255: 556-560.
- Baddeley, A.D. and Hitch, G.J. (1974). In: *Recent Advances in Learning and Motivation* (Vol. 8) Bowers, G.H. (Ed.). Academic Press, 47-90.
- Baddley, A. (1988). Cognitive psychology and human memory. *Trends in Neuroscience*, 11(4): 176-181.
- Baker, G.B. and Reynolds, G.P. (1989). Biogenic amines and their metabolites in Alzheimer's disease: Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole-3-acetic acid depleted in hippocampus but not in substantia innominata. *Neuroscience Letters*, 100: 335-339.
- Bammer, G. (1982). Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: A review and some new results. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 6: 247-296.
- Baratti, C.M., Introini, I.B., and Huygens, P. (1984). Possible interaction between central cholinergic muscarinic and oploid peptidergic systems during memory consolidation in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 40: 155-169.
- Baratti, C.M., Introini, I.B., Huygens, P., and Gusovsky, F. (1983). Possible cholinergic-dopaminergic link in memory facilitation induced by oxotremorine in mice. *Psychopharmacology*, 80: 161-165.
- Barnes, J.M., Barnes, N.M., Costall, B., Horovitz, Z.P., and Naylor, R.J. (1989). Angiotensin II inhibits the release of [3H] acetylcholine from rat entorhinal cortex in vitro. *Brain Research*, 491: 136-143.
- Barnes, J.M., Barnes, N.M., Costall, B., Horovitz, Z.P., Ironside, J.W., Naylor, R.J., and Williams, T.J. (1990). Angiotensin II inhibits acetylcholine release from human temporal cortex: Implications for cognition. *Brain Research*, 507: 341-343.
- Barret, E.F. and Magleby, K.L. (1976). Physiology of cholinergic transmission. In: *Biology of cholinergic function*. A.M. Goldberg Hanin (Eds). New York: Raven Press, 29-100.
- Bartus, R.T., Dean, R.L., Pontecorvo, M.J., and Flicker, C. (1985). The cholinergic hypothesis: A historical overview, current perspectives, and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 44: 332-358.
- Bayle, C.H. and Chen, M. (1983). Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science*, 220: 91-93.

- Bayle, C.H. and Chen, M. (1989). Time course of structural changes at identified sensory neuron synapses during long-term sensitization in *Aplysia*. *Journal of Neuroscience*, 9: 1774-1780.
- Bell, G.A. and Gibbs, M.E. (1977). Unilateral storage of monocular engram in day-old chick. *Brain Research*, 124: 263.
- Beninger, R.J. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Reviews*, 6: 173-196.
- Benjamin, R.M., Jackson, J.C., and Golden, G.T. (1978). Cortical projections of the thalamic mediodorsal nucleus in the rabbit. *Brain Research*, 111: 251-265.
- Bermúdez-Rattoni, F., Escobar, M.L., Piña, A.L., Tapia, T., López-García, J.C., and Hiriart, M. (1992). Effects of NGF on the recovery of conditioned taste aversion in insular cortex lesioned rats. In: *Chemical Signals in Vertebrates*, R.L. Doty (Ed.). New York: Plenum Press, 4: 297-303.
- Bermúdez-Rattoni, F., Fernández, J., Sánchez, M.A., Aguilar-Roblero, R., and Drucker-Colín, R. (1987). Fetal brain transplants induce recuperation of taste aversion learning. *Brain Research*, 416: 147-152.
- Bermúdez-Rattoni, F., Introini-Collison, I.B., and McGaugh, J.L. (1991). Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88: 5379-5382.
- Bermúdez-Rattoni, F. and McGaugh, J.L. (1991). Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Research*, 549: 165-179.
- Bermúdez-Rattoni, F., Ormsby, C.E., Escobar, M.L., Echeagaray, E.H. (1995). The role of the insular cortex in the acquisition and long lasting memory for aversively motivated behavior. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and Memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.) New Jersey: Erlbaum.
- Best, P.J., Weldon, D.A., and Stokes, K.A. (1990). Lesions of mediodorsal thalamic nucleus cause deficits in attention to changes in environmental cues without causing sensory deficits. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608: 705-716.
- Bianchin, M., Walz, R., Ruschel, A.C., Zanatta, M.S., Da Silva, R.C., Bueno e Silva, M., Paczko, N., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (1993). Memory expression is

blocked by the infusion of CNQX into the hippocampus and/or the amygdala up to 20 days after training. *Behavioral and Neural Biology*, 59: 83-86.

Bianchin, J.R. (1980). Drugs for Parkinson's disease: Centrally acting muscle relaxants. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6th Ed.) A.G. Gilman, L.S. Goodman, and A. Gilman (Eds.). New York: MacMillan Publishing Co., 475-493.

Björklund, A. and Lindvall, O. (1984). Dopamine-containing systems in the CNS. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 2: Classical Transmitters in the CNS, Part 1.* A. Björklund and T. Hökfelt (Eds.). Amsterdam: Elsevier, 55-122.

Black, P.H. (1995). Psychoneuroimmunology: Brain and immunity. *Scientific American/ Science and Medicine*, 2(6): 16-25.

Blozovski, D. and Dumery, V. (1984). Implication of amygdaloid muscarinic cholinergic mechanisms in passive avoidance learning in the developing rat. *Behavioural Brain Research*, 13: 97-106.

Bolam, J.P., Powell, J.F., Wu, J-Y and Smith, A.D. (1985). Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi impregnation with immunocytochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, 237: 1-20.

Bolam, J.P., Somogyi, P., Takagi, H., Fodor, I., and Smith, A.D. (1983). Localization of substance P-like immunoreactivity in neurons and nerve terminals in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopic study. *Journal of Neurocytology*, 12: 325-344.

Borrell, J., del Cerro, S., Guanza, C., Zubiaur, M., and de Wied, D. (1985). Interactions between adrenaline and neuropeptides on modulation of memory processes. In: *Contemporary Psychology: Biological processes and theoretical issues.* J.L. McGaugh (Ed.) Amsterdam:North-Holland, 17-36.

Bostock, E., Gallagher, M., and King, R.A. (1988). Effects of opioid microinjections into the medial septal area on spatial memory in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102: 643-652.

Botticelli, L.J. and Wurtman, R.J. (1982) Septo-hippocampal cholinergic neurons are regulated trans-synaptically by endorphin and corticotropin neuropeptides. *Journal of Neuroscience*, 2: 1361-1321.

- Bradley, P.M. and Galal, K.M. (1987). The effects of protein synthesis inhibition on structural changes associated with learning in the chick. *Dev. Brain Research*, 37: 267-276.
- Braun, J.J. (1989). Experimental amnesic sensory agnosia preoperative modulation. In: *Preoperative Events. Their Effects on Behavior Following Brain Damage*. J. Schulkin (ED.). Hillsdale, N.J.:Lawrence Earlbaum Associates.
- Bresnahan, J.C., Meyer, P.M., Baldwin, R.B., and Meyer, R.D. (1976). Avoidance behavior in rats with lesions in the septum, fornix longus, and amygdala. *Physiological Psychology*, 4: 333-340.
- Brioni, J.D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 28: 3-27.
- Brioni, J.D., Decker, M.W., Gamboa, L., Izquierdo, I., and McGaugh, J.L. (1990). Muscimol injections in the medial septum impair spatial navigation learning. *Brain Research*. 522: 227-234.
- Brioni, J.D., Nagahara, A.H., and McGaugh, J.L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, 487: 105-112.
- Brozoski, T.E., Brown, R.M., Rosvold, H.E., and Goldman, P.S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205: 929-932.
- Bucherelli, C. and Tassoni, G. (1992). Duration of retrograde amnesia induced by tetrodotoxin inactivation of the parabrachial nuclei is inversely related to the intensity of footshock in rat's passive avoidance response. *Behavioural Brain Research*, 49: 175-180.
- Bucherelli, C., Tassoni, G., and Bures, J. (1992). Time-dependent disruption of passive avoidance acquisition by post-training intra-amygdala injection of tetrodotoxin in rats. *Neuroscience Letters*, 140: 231-234.
- Buonomano, D.V. and Byrne, J.H. (1990). Long-term synaptic changes produced by a cellular analog of classical conditioning in *Aplysia*. *Science*, 249:420-423.
- Bures, J. (1995). Reversible lesions reveal hidden stages of learning. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni and R.A. Prado-Alcala (Eds.). New Jersey:Elrlbaum, 93-105.



- Bures, A. and Buresova, O. (1960). The use of Leao's spreading depression in the study of interhemispheric transfer of memory traces. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54: 558-563.
- Bures, J. and Buresova, O. (1990). Reversible lesions allow reinterpretation of system level studies of brain mechanisms of behavior. *Concepts in Neuroscience*, 1(1): 69-89.
- Bures, J., Buresova, O., and Krivanek, J. (1974). *The Mechanisms and Applications of Leao's Spreading Depression of Electroencephalographic Activity*. New York: Academic Press.
- Buresova, O., Bures, J., and Rustova, M. (1971). Conditions of interhemispheric transfer of initially lateralized visual engrams in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 75: 200-206.
- Butcher, S.G. and Butcher, L.L. (1974). Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. *Brain Research*, 71: 167-171.
- Butters, N. (1984). Alcoholic Korsakoff's syndrome: An update. *Seminars in Neurology*, 4: 226-244.
- Butters, N. and Cermak, L.S. (1980). *Alcoholic Korsakoff's Syndrome: An Information Processing Approach*. New York: Academic Press.
- Byrne, J.H. and Berry, W.O. (Eds.) (in press) *Neural Models of Plasticity*. Orlando, Fla.: Academic Press.
- Cahill, L. and McGaugh, J.L. (1990). Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behavioral Neuroscience*, 104: 532-543.
- Carlsson, M. and Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson disease. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 272-276.
- Carpenter, M.B. (1981). In: *Handbook of Physiology* (Sect. 1: The Nervous System II). V. B. Brooks (Ed.). American Physiological Society, 947-995.
- Carpenter, M.B., Carleton, S.C., Keller, J.T., and Conte, P. (1981). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Research*, 224: 1-29.

- Cassell, M.D. and Gray T.S. (1989). Morphology of peptide-immunoreactive neurons in the rat central nucleus of the amygdala. *Journal of Comparative Neurology*, 281(2): 320-333.
- Castellano, C. (1975). Effects of morphine and heroin on discrimination learning and consolidation in mice. *Psychopharmacology*, 42:235-242.
- Castellano, C., Brioni, J.D., Nagahara, A.H., and McGaugh, J.L. (1989). Post-training systemic and intra-amygdala administration of the GABA-B agonist baclofen impairs retention. *Behavioral and Neural Biology*, 52: 170-179.
- Castellano, C. and McGaugh, J.L. (1991). Oxotremorine attenuates retrograde amnesia induced by post-training administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. *Behavioral and Neural Biology*, 56: 25-31.
- Cave, C.B. and Squire, L.R. (1992). Intact verbal and nonverbal short-term following damage to the human hippocampus. *Hippocampus*, 2: 151-164.
- Ciaccia, P., Maiao, D., and Vacca, G.P. (1992). An analytical short- and long-term memory model of presynaptic plasticity. *Biological Cybernetics*, 67: 335-345.
- Clugnet, M.C. and LeDoux, J.E. (1990). Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: Induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience*, 10: 2818-2824.
- Cobos-Zapalaín, G.G., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G.L., Roldán-Roldán, G., Díaz del Guante, M.A., and Prado-Alcalá, R.A. (1996). High level of footshock during inhibitory avoidance training prevents amnesia induced by intranigral injection of GABA antagonists. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65:202-206.
- Cohen, D.H. (1974). The neural pathways and informational flow mediating a conditioned autonomic response. In: *Limbic and autonomic nervous systems research*. Dicara, L.V. (Ed.). New York: Plenum, 223-275.
- Cohen, D.H. (1985). Some organizational principles of a vertebrate conditioning pathways: Is memory a distributed property? In: *Memory Systems of the Brain*, N.M. Weinberger, J.L. McGaugh, and G. Lynch (Eds.), New York: Guilford Press, 27-48.
- Cohen, N.S. (1984). Preserved learning capacity in amnesia: evidence for multiple memory systems. In: *Neuropsychology of Memory*. L.R. Squire and N. Butters (Eds.). New York: Guilford, 83-103.

- Conrad, L.C.A., Leonard, C.M., and Pfaff, D.W. (1974). Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: An autoradiographic and degeneration study. *Journal of Comparative Neurology*, 156: 179-205.
- Cook, D. and Kesner, R.P. (1988). Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behavioral and Neural Biology*, 49: 332-343.
- Corkin, S. (1984). Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. *Seminars of Neurology*, 4: 249-259.
- Coyle, J.T., Price, D.L., and De Long, M.R. (1983). Alzheimer's Disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219: 1184-1190.
- Crosby, E.C., Humprey, T., and Laver, E. (1962). *Correlative of the Nervous System*. New York: McMillan, Co.
- Crutcher, M.D. and Alexander, G.E. (in press) *Journal of Neurophysiology*
- Cruz-Morales, S.E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M.A., Quirarte, G., and Prado-Alcalá, R.A. (1992). A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 57: 255-259.
- Curran, T. and Morgan, J.I. (1987). Memories of fos. *Bio Essays*, 7(6): 255-258.
- Curran, T., Van Beveren, C., Ling, N., and Verma, I.M. (1985). Viral and cellular fos proteins are complexed with a 39,000 dalton protein. *Molecular and Cellular Biology*, 5: 167-172.
- Chávez, M.E., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G.L., and Prado-Alcalá, R.A. (1995). Post-training injection of GABAergic antagonists into the striatum produces retrograde amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63: 296-300.
- Cherkin, A. (1966). Memory Consolidation: Probits analysis of retrograde amnesia data. *Psychom. Sci.*, 4: 169-170.
- Davies, D.C. and Lowndes, M. (1994). The effects of archistriatal lesions on one-trial passive avoidance learning in the chick. *European Journal of Neuroscience*, 6: 525-530.
- Davis, H.E. and Squire, L.R. (1984). Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin*, 96: 518-559.

- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100: 814-824.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in conditioned fear. In: *The Amygdala*. J. Aggleton (Ed.). New York: Wiley-Liss, 255-306.
- Davis, M., Rainnie, D., and Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in Neuroscience*, 17(5): 208-213.
- Decker, M.W. (1987). The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Research Reviews*, 12: 423-438.
- Decker, M.W., Introlini-Collison, I.B., and McGaugh, J.L. (1989). Effects of naloxone on Morris water maze learning in the rat: Enhanced acquisition with pretraining but not posttraining administration. *Psychobiology*, 17: 270-275.
- Decker, M.W. and McGaugh, J.L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, 7: 151-168.
- Decker, M.W., Tran, T., and McGaugh, J.L. (1990). A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on acquisition and retention of inhibitory avoidance in mice. *Psychopharmacology*, 100: 515-521.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 281-285.
- Delprato, D.L., and Thompson, R.W. (1965). Effect of electroconvulsive shock on passive avoidance learning with high and low intensity footshocks. *Psychological Reports*, 17: 209-210.
- DeOlmos, J., Alheid, G., and Beltramino, C. (1985). Amygdala. In: *The Rat Nervous System*. G. Paxinos (Ed.). Orlando: Academic Press, 223-334.
- DeVietti, T.L. and Kirkpatrick, B.T. (1976). The amnesia gradient: Inadequate as evidence for a memory consolidation process. *Science*, 194: 438-440.
- Díaz del Guante, M.A., Rivas-Arancibia, S., Quirarte, G., and Prado-Alcalá, R.A. (1990). Over-reinforcement protects against memory deficits induced by muscarinic blockade of the striatum. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos, México*, 38: 49-53.

- Diaz del Guante, M.A., Cruz-Morales, S.E., and Prado-Alcalá, R.A. (1991). Time-dependent effects of cholinergic blockade of the striatum on memory. *Neuroscience Letters*, 122: 79-82.
- Dickinson-Anson, H., Mesches, M.H., Coleman, K., and McGaugh, J.L. (1993). Bicuculline administered into the amygdala blocks benzodiazepine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 60: 1-4.
- DiFiglia, M. (1987). Synaptic organization of cholinergic neurons in the monkey neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 255: 245-258.
- DiFiglia, M., Pasik, P., and Pasik, T. (1976). A golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*, 114: 245-256.
- Divac, I. (1968). Functions of the caudate nucleus. *Acta Biologica Experimentalis (Warsaw)*, 28: 107-120.
- Divac, I. (1972). Neostriatum and functions of prefrontal cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32: 461-477.
- Divac, I., Kosmal, A., Bjorklund, A., and Lindvall, O. (1978). Subcortical projections to the prefrontal cortex in the rat as revealed by the peroxidase technique. *Neuroscience*, 3: 785-796.
- Divac, I. and Oberg, R.G.E. (1979). *The Neostriatum*. Oxford: Pergamon Press.
- Doubell, T. and Stewart, M.F. (1992). Synaptic density increases in the intermediate medial hyperstriatum ventrale of the chick one hour after passive avoidance training. *Neuroscience Letters*, S42: 42.
- Doubell, T.P. and Stewart, M.G. (1993). Short-term changes in the numerical density of synapses in the intermediate and medial hyperstriatum ventrale following one-trial passive-avoidance training in the chick. *Journal of Neuroscience*, 13(5): 2230-2236.
- Doyle, E., Nolan, P.M., and Reagan, C.M. (1990). Learning-induced change in neural activity during acquisition and consolidation of a passive avoidance response in the rat. *Neurochemical Research*, 15(5): 551-558.
- Dubé, L., Smith, A.D., and Bolam, J.P. (1988). Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 267(4): 455-471.
- Dudai, Y. (1992). Why "learning" and "memory" should be redefined (or, an agenda for focused reductionism). *Concepts in Neuroscience*, 3(1): 99-121.

- Dudehenko, P. and Sarter, M. (1992). Failure of chlordiazepoxide to reproduce the behavioral effects of muscimol administered into the basal forebrain. *Behavioural Brain Research*, 47: 202-295.
- Dumery, V. and Blozovski, D. (1987). Development of amygdaloid cholinergic mediation of passive avoidance learning in the rat. *Experimental Brain Research*, 67: 61-69.
- Duncan, C.P. (1949). The retroactive effect of ECS on learning. *Journal of Comparative Psychology*, 42: 32-33.
- Dunn, A.J. (1980). Neurochemistry of learning and memory: An evaluation of recent data. *Annu. Rev. Psychol.*, 31: 343-390.
- Dunn, L.T. and Everitt, B.J. (1988). Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned aversion, passive avoidance, and neophobia in the rat using the excitotoxic ibotenic acid. *Behavioral Neuroscience*, 102: 3-23.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S.E., and Prado-Alcalá, R.A. (1990). Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning? *Brain Research Bulletin*, 24: 725-727.
- Durkin, T., Galey, D., Micheau, J., Beslon, H., and Jaffard, R. (1986). The effects of acute intraseptal injection of haloperidol in vivo on hippocampal cholinergic function in the mouse. *Brain Research*, 376: 420-424.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis* [On memory]. Leipzig, Germany: Duncker & Humbolt.
- Eccles, J.C. (1953). *The Neurophysiological Basis of Mind: The principles of Neurophysiology*. Oxford: Clarendon Press.
- Eccles, J.C. (1978). An instruction-selection hypothesis of cerebral learning. In: *Cerebral correlates of conscious experience*, P.A. Buser and A. Rougeul-Buser (Eds.). Amsterdam: Elsevier/North Holland Publ. Comp.
- Elde, R., Hökfelt, T., Johansson, O., and Terenius, L. (1976). Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin: Initial observations on the nervous system of the rat. *Neuroscience*, 1: 349-351.
- Escobar, M., Fernández, J., Guevara-Aguilar, R., and Bermúdez-Rattoni, F. (1989). Fetal brain grafts induce recovery of learning deficits and connectivity in rats with gustatory neocortex lesion. *Brain Research*, 478: 368-374.

- Escobar, M.L., Jiménez, N., López-García, J.C., Tapia, R., and Bermúdez-Rattoni, F. (1993). Nerve growth factor with insular cortical grafts induces recovery of learning and reestablishes graft choline acetyltransferase activity. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity*, 2: 167-172.
- Escobar, M.L., Russell, R.W., Booth, R.A., and Bermúdez-Rattoni, F. (1994). Accelerating behavioral recovery after cortical lesions: I. Homotopic implants plus NGF. *Behavioral and Neural Biology*, 61: 73-80.
- Fagan, A., Eichenbaum, H., and Cohen, N. (1985). Normal learning set and facilitation of reversal learning in rats with combined fornix-amygdala lesions: Implications for preserved learning abilities in amnesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444: 510-512.
- Fallon, J.H. (1981). Histochemical characterization of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic projections to the amygdala. In: *The amygdaloid complex*, Y. Ben-Ari (Ed.), Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 175-183.
- Fallon, J.H., Koziell, D.A., and Moore, R.Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain: II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 180: 509-532.
- Fallon, H.J. and Loughlin, E.S. (1985). Substantia nigra. In: *The rat nervous system*. Vol. 1, ed. G. Paxinos (Academic Press Australia). pp. 353-374.
- Falls, W.A., Miserendino, M.J.D., and Davis, M. (1992). Extinction of fear-potentiated startle: Blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 12: 854-863.
- Farley, I.J. and Hornykiewicz, O. (1977). Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. *Brain Research*, 126: 53-62.
- Ferreira, M.B.C., Da Silva, R.C., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (1992). Late post-training memory processing by entorhinal cortex: Involvement of NMDA and GABAergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41: 767-771.
- Fibiger, H.C. (1982). The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Research Reviews*, 4: 327-388.
- Fibiger, H.C. (1991). Cholinergic mechanism in learning, memory and dementia: A review of recent evidence. *Trends in Neuroscience*, 14: 220-223.

- Fibiger, H.C. and Phillips, A.G. (1976). Retrograde amnesia after electrical stimulation of the substantia nigra: Mediation by the dopaminergic nigro-neostriatal bundle. *Brain Research*, 116: 23-33.
- Finger, S. and Stein, D.G. (1982). *Brain damage and recovery. Research and clinical perspectives*. New York: Academic Press.
- Fletcher, H.J., (1965). The delayed response problem. In: *Behavior of Nonhuman Primates*. (Vol. 1). A.M. Schrier, H.F. Harlow, and F. Stollnitz (Eds.). New York: Academic Press, 129-165.
- Flood, J.F., Cherkin, A., and Morley, J.E. (1987). Antagonism of endogenous opioids modulates memory processing. *Brain Research*, 422: 218-234.
- Floyd, R.A. (1991). Oxidative damage to behavior during aging. *Science*, 254: 5038.
- Flourens, P. (1824). *Recherches Expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du Systeme Nerveux, dans les Animaux Vertébrés*. Paris: Chez Crevot.
- Fonberg, E. (1981). Specific versus unspecific functions of the amygdala. In: *The Amygdaloid Complex*. Y. Ben-Ari (Ed.). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Fonberg, E., Brutkowski, S., and Mempel, E. (1962). Defensive conditioned reflexes and neurotic motor reactions following amygdectomy in dogs. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 22: 51-72.
- Francois, C., Percheron, G., Yelnik, J., and Tande, D. (1989). A topographic study of the course of nigral axons and of the distribution of pallidal axonal endings in the centre median-parafascicular complex of macaques. *Brain Research*, 473: 181-186.
- Freedman, L.J. and Cassell, M.D. (1994). Distribution of dopaminergic fibers in the central division of the extended amygdala of the rat. *Brain Research*, 633: 243-252.
- Freund, T.F. and Antal, M. (1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336: 170-173.
- Freund, T.F., Powell, J., and Smith, A.D. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 13 (4): 1189-1215.
- Frieden, C. (1970). Kinetic aspects of regulation of metabolic processes. The hysteretic enzyme concept. *Journal of Biological Chemistry*, 245: 5788-5799.



- Frieder, B. and Allweis, C. (1978). Transient hypoxic-amnesia: Evidence for a triphasic memory-consolidating mechanism with parallel processing. *Behavioral and Neural Biology*, 22: 178-189.
- Frieder, B. and Allweis, C. (1982). Memory consolidation: Further evidence for the four-phase model from the time courses of diethyldithiocarbamate and ethacrinic acid amnesias. *Physiology and Behavior*, 29: 1071-1075.
- Frost, W.N., Clark, G.A., and Kandel, E.R. (1987). Parallel processing of short-term memory for sensitization in aplysia. *Journal of Neurobiology*, 19(4): 297-334.
- Fuster, J.M. (1980). *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. New York: Raven Press.
- Gabbott, P.L.A. and Stewart, M.G. (1987). Quantitative morphological effects of dark-rearing and light exposure on the synaptic connectivity of layer IV in the rat visual cortex (area 17). *Experimental Brain Research*, 68: 103-114.
- Gabriel, M. and Orona, E. (1982). Parallel and serial processes of the prefrontal and cingulate cortical systems during behavioral learning. *Brain Research Bulletin*, 8: 781-785.
- Galey, D., Toumane, A., Durkin, T., and Jaffard, R. (1989). In vivo modulation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice: Relationships with spatial reference and working memory performance. *Behavioural Brain Research*, 32: 163-172.
- Gallagher, M. and Kapp, B.S. (1978). Manipulations of opiate activity in the amygdala alters memory processes. *Life Science*, 23: 1974-1978.
- Gallo, M. and Bures, J. (1991). Acquisition of conditioned taste aversion in rats is mediated by ipsilateral interaction of cortical and mesencephalic mechanisms. *Neuroscience Letters*, 133: 187-190.
- Ganong, W.F. (1975). Brain amines and the control of ACTH and growth hormone secretions. In: *Hypothalamic Hormones*. M. Motta, P.G. Crosignani, and L. Martini (Eds). London: Academic Press, 237-248.
- Garcia, J., Hankins, W.G., and Rusiniak, K.W. (1974). Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science*, 185: 824-831.
- García-Montañez, M.V. (1994). Efecto de la inyección unilateral de xilocalina en el globo pálido de ratas sobre la consolidación y retención de una tarea de

prevención pasiva. Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas-Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

- Geinisman, Y., Toledo-Morrell, L., and Morrell, F. (1991). Induction of long-term potentiation is associated with an increase in the number of axospinous synapses with segmented postsynaptic densities. *Brain Research*, 506: 77-88.
- Gerfen, C.R. (1985). The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum in the substantia nigra in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 236: 454-476.
- Gibbs, M.E. and Ng, K.T. (1979). Behavioural stages in memory formation. *Neuroscience Letters*, 13: 279-283.
- Gibbs, M.E. and Ng, K.T. (1984). Hormonal influence on the duration of short-term and intermediate stages of memory. *Behavioural Brain Research*, 11: 109-116.
- Gilbert, D.B., Patterson, T.A., and Rose, S.P.R. (1991). Dissociation of brain sites necessary for registration and storage on memory for a one-trial passive avoidance task in the chick. *Behavioral Neuroscience*, 105:4 553-561.
- Giordano, M. and Prado-Alcalá, R.A. (1986). Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24: 905-909.
- Glanzer, M. (1972). In: *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Vol. 5). Bower, G.H. (Ed). Academic Press, 129-193.
- Glanzer, M. and Cunitz, A.R. (1966). Two storage mechanisms in free recall. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 5: 351-360.
- Gluck, M.A. and Granger, R. (1993). Computational models of the neural bases of learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 667-706.
- Gold, P.E. and King, R.A. (1972). Caudate stimulation and retrograde amnesia: amnesia threshold and gradient. *Behavioral Biology*, 7: 709-715.
- Gold, P.E. and McGaugh, J.L. (1975). A single-trace, two-process view of memory storage processes. In: *Short-term Memory*. D. Deutsch and J.A. Deutsch (Eds.). New York: Academic Press, 355-378.
- Gold, P.E. and McGaugh, J.L. (1977) Hormones and memory. In: *Neuropeptide influences on the brain and behavior*. L.H. Miller, C.A. Sandman, and A.J. Kastin (Eds.). New York: Raven Press. 127-143.

- Gold, P.E., Rose, R.P., Hankins, L., and Spanis, C.W. (1976). Impaired retention of visual discriminated escape training produced by subseizure amygdala stimulation. *Brain Research*, 118: 73-85.
- Gold, P.E., Vogt, J., and Hall, J.L. (1986). Post-training glucose effects on memory: Behavioral and pharmacological characteristics. *Behavioral and Neural Biology*, 46: 145-155.
- Goldman, P.S. and Nauta, W.J.H. (1977). An intricately patterned prefronts-caudate projection in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 171: 369-385.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of Physiology*, 5th ed. J.M. Brookhart, and Mountcastl, V.B. (Eds.). Bethesda: Am. Physiol. Soc., 373-407.
- Gower, A.J. (1987). Enhancement by secoverine and physostigmine of retention of passive avoidance response in mice. *Psychopharmacology*, 91: 326-329.
- Gray, J.A. and McNaughton, N. (1983). Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 7: 119-188.
- Gray, T.S. (1989). In: *Autonomic Neuropeptide Connections of the Amygdala*. Y. Tache, J.E. Morley, and M.R. Brown (Eds). Springer-Verlag, 92-106.
- Graybiel, A.M. (1984). Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. In: *Functions of the Basal Ganglia*. D. Evered and M.O'Connor (Eds.). Ciba Foundation Symposium 107. London: Pitman, 114-149.
- Graybiel, A.M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 244-253.
- Greenough, W.T., Alcantara, A., Hawrylak, N., and Anderson, B.A. (1991). Determinants of brain readiness for action: experience shapes more than neuronal form. *Brain Dysfunct.*, 4: 33.
- Greenough, W.T. and Chang, F.L.F. (1985). Synaptic structural correlates of information storage in mammalian nervous systems. In: *Synaptic Plasticity*, Cotman, C.W. (Ed). New York: Guilford Press, 335-372.
- Greenough, W.T., Withers, G.S., and Wallace, C.S. (1990). Morphological changes in the nervous system arising from behavioural experience: What is the

evidence that they are involved in learning and memory? In: *Symposia Medica Hoechst 23. The Biology of Memory*. L.R. Squire and E. Lindenlaub (Eds.). Stuttgart: Shattauer, 159-192.

- Greeksch, G. and Matthies, H. (1981). Differential effects of intrahippocampally or systemically applied picrotoxin on memory consolidation in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 14: 613-616.
- Grofova, I. (1979). In: *The Neostriatum*. I. Divac and R.G.E. Oberg (Eds). Pergamon, 37-51.
- Gross, G. and Schumann, H.J. (1980). Enhancement of noradrenaline release from rat cerebral cortex by neuroleptic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 315: 103.
- Haase, G.R. (1978). Diseases presenting as dementia. In: *Dementia* (2nd ed.) C.E. Wells (Ed.). Philadelphia, PA: F.A. Davis.
- Haber, S., Groenewegen, H.J., Grove, E.A., and Nauta, W.J. (1985). Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *Journal of Comparative Neurology*, 235: 322-335.
- Haber, S.N., Lynd, E., Klein, C., and Groenewegen, H.J. (1990). *Journal of Comparative Neurology*, 293: 282-298.
- Halgren, E. (1992). Emotional Neurophysiology of the Amygdala within the Context of Human Cognition. In: *The Amygdala Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. J. Aggleton (Ed.) New York: Wiley Liss.
- Hall, M.E. and Mayer, M.A. (1975). Effects of alpha methyl-paratyrosine on the recall of a passive avoidance response. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 3: 579-582.
- Hamilton, L.W. and Capoliano, S. (1973). Consumption of sodium chloride and lithium chloride in normal rats and rats with septum lesions. *Physiological Psychology*, 1: 213-218.
- Handwerker, M.J., Gold, P.E., and McGaugh, J.L. (1974). Impairment of active avoidance learning with posttrial amygdala stimulation. *Brain Research*, 75: 324-327.
- Harman, D. (1981). The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 78: 7124-7128.

- Haroutunian, V., Kanof, M.D., and Davis, M.D. (1985). Pharmacological alleviation of cholinergic lesion induced memory deficits in rats. *Life Science*, 37: 945-952.
- Haroutunian, V., Kanof, P.D., Tsuboyama, G., and Davis, K.L. (1990). Restoration of cholinomimetic activity by clonide in cholinergic plus noradrenergic lesioned rats. *Brain Research*, 507: 261-266.
- Hawkins, R.D. and Kandel, E.R. (1984). Is there a cell-biological alphabet for simple forms of learning? *Psychological Review*, 91: 375-391.
- Hebb, D.O. (1949). *Organization of Behavior*. New York: John Wiley & Sons.
- Heilman, K.M. and Valenstein, E. (1985). *Clinical Neuropsychology*. 2nd Ed. Oxford University Press.
- Heldin, C.-H. and Westermark, B. (1984). Growth factors: mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell*, 37: 9-20.
- Hinton, G.E. and Anderson, J.S. (Eds.) (1981). *Parallel Models of Associative Conditioning*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum.
- Hodge, R.J., Gibbs, M.E., and Ng, K.T. (1981). Sequences in duplication of unilateral memory in monocular learning. *Behavioral and Neural Biology*, 31: 299-303.
- Holdefer, R.N. and Jensen, R.A. (1987). The effects of peripheral d-amphetamine, 4-OH amphetamine, and epinephrine on maintained discharge in the locus coeruleus with reference to the modulation of learning and memory by these substances. *Brain Research*, 417: 108-117.
- Horvath, F.E. (1963). Effects of basolateral amygdectomy on three types of avoidance behavior in cats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 56: 380-389.
- Hughes, R.A., Barrett, R.J., and Ray, O.S. (1970). Training-to-test interval as a determinant of a temporally graded ECS-produced response decrement in rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 71: 318-324.
- Humphrey, G.L. (1968). *Effects of Post-Training Strychnine on Memory of State I and Stage II Sensory of Preconditioning in Rats*. England: Univ. Microfilms Limited.
- Hunter, A. and Stewart, M.G. (1993). Long-term increases in the numerical density of synapses in the chick lobus parolfactorius after passive avoidance training. *Brain Research*, 605: 251-255.

- Huppert, F.A. and Piercy, M. (1979). Normal and abnormal forgetting in organic amnesia: effect of locus If lesion. *Cortex*, 15: 385-390.
- Huygens, P., Baratti, C.M., Gardella, J.L., and Filinger, E. (1980). Brain catecholamines modifications. The effects on memory facilitation induced by oxotremorine in mice. *Psychopharmacology*, 69: 291-294.
- Hyman, B.T., van Hoesen, G.T., and Damasio, A.R. (1990). Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: An anatomic study. *Neurology*, 40: 1721-1730.
- Insausti, R., Amaral, D.G., and Cowan, W.M. (1987). The entorhinal cortex of the monkey: II Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 264: 356-395.
- Introini, I.B. and Baratti, C.M. (1984). The impairment of retention induced by  $\beta$ -endorphin in mice may be mediated by reduction of central cholinergic activity. *Behavioral and Neural Biology*, 41: 152-163.
- Introini, I.B., McGaugh, J.L., and Baratti, C.M. (1985). Pharmacological evidence of a central effect of naltrexone, morphine and  $\beta$ -endorphin and a peripheral effect of Met- and Leu-enkephalin on retention of an inhibitory response in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 44: 434-446.
- Introini-Collison, I.B. Arai, Y., and McGaugh, J.L. (1989). Stria terminalis lesions attenuate the effect of posttraining oxotremorine and atropine on retention. *Psychobiology*, 17: 397-401.
- Introini-Collison, I.B. and Baratti, C.M. (1986). Opioid peptidergic systems modulate the activity to  $\beta$ -adrenergic mechanisms during memory consolidation processes. *Behavioral and Neural Biology*, 46: 227-241.
- Introini-Collison, I.B., Dalmaz, C., and McGaugh, J.L. (enviado) Memory impairment induced by intra-amygdala b-endorphin is mediated by noradrenergic influences. *Neurobiology of Learning and Memory*.
- Introini-Collison, I.B., Dalmaz, C., and McGaugh, J.L. (enviado) Amygdala  $\beta$ -noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation.
- Introini-Collison, I., Ford, L., and McGaugh, J.L. (1995). Memory impairment induced by intraamygdala b-endorphin is mediated by noradrenergic influences. *Neurobiology of Learning and Memory*. 63(2): 200-205.

- Introini-Collison, I.B. and McGaugh, J.L. (1986). Epinephrine modulates long-term retention of an aversively-motivated discrimination task. *Behavioral and Neural Biology*, 45: 358-365.
- Introini-Collison, I.B. and McGaugh, J.L. (1988). Modulation of memory by posttraining epinephrine: Involvement of cholinergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 94: 379-385.
- Irle, E. (1985). Combined lesions of septum, amygdala, hippocampus, anterior thalamus, mammillary bodies and cingulate and subicular cortex fail to impair the acquisition of complex learning tasks. *Experimental Brain Research*, 58: 346-361.
- Irle, E. (1987). Lesion size and recovery of function: Some new perspectives. *Brain Research*, 12: 307-320.
- Irle, E. and Markowitsch, H.J. (1983). Differential effects of double and triple lesions of the cat's limbic system on subsequent learning behavior. *Behavioral Neuroscience*, 97: 908-920.
- Irle, E. and Markowitsch, H.J. (1984). Differential effects of prefrontal lesions and combined prefrontal and limbic lesions on subsequent learning performance in the cat. *Behavioral Neuroscience*, 98: 884-897.
- Ishikawa, K. and Saito, S. (1978). Effects of intraventricular gamma-aminobutyric acid (GABA) on discrimination learning in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 56: 127-132.
- Isseroff, A., Rosvold, H.E., Galkin, T.W., and Goldman-Rakic, P.S. (1982). Spatial memory impairments following damage to the mediodorsal nucleus of the thalamus in rhesus monkeys. *Brain Research*, 232: 97-113.
- Ivanova, S.F. and Bures, J. (1990). Acquisition of conditioned taste aversion in rats is prevented by tetrodotoxin blockade of a small midbrain region centered around the parabrachial nuclei. *Psychology and Behavior*, 48: 543-549.
- Iversen, L.L. and Rossor, M.N. (1984). Human learning and memory dysfunction: Neurochemical changes in senile dementia. 363-367.
- Iversen, S.D. and Dunnett, S.B. (1990). Functional organization of striatum as studied with neural grafts. *Neuropsychologia*, 28(6): 601-626.
- Izquierdo, I. (1979). Effects of naloxone and morphine on various forms of memory in the rats: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 66: 199-203.

- Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. See Lynch et al., 1984, pp 333-350.
- Izquierdo, I. (1989). Different forms of post-training memory processing. *Behavioral and Neural Biology*, 51: 171-202.
- Izquierdo, I. (1995). Role of the hippocampus, amygdala, and entorhinal cortex in memory storage and expression. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.). New Jersey: Erlbaum. 41-56.
- Izquierdo, I., Bianchin, M., Silva, M., Zanatta, M., Walz, R., Ruschel, A., Silva, R., Paczko, N., and Medina, J. (1993). CNQX infused into rat hippocampus or amygdala disrupts the expression of memory of two different tasks. *Behavioral and Neural Biology*, 59: 104.
- Izquierdo, I., Cunha, C.D., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B., and Medina, J.H. (1992). Neurotransmitter receptor involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58: 16-26.
- Izquierdo, I. and Dias, R.D. (1983). Effect of ACTH, epinephrine,  $\beta$ -endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or  $\beta$ -endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 8: 81-87.
- Izquierdo, I. and Graudenz, M. (1980). Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and  $\beta$ -adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology*, 67: 265-268.
- Izquierdo, I. and Medina, J.H. (1991). GABA-A receptor modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12: 260-265.
- Izquierdo, I. and Medina, J.H. (1995). Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63: 19-32.
- Izquierdo, I., Medina, J.H., Jerusalinsky, D., and Da Cunha, C. (in press) Posttraining memory processing in amygdala, septum and hippocampus: Role of benzodiazepine/GABA-A receptors, and their interaction with other neurotransmitter systems. *Reviews in the Neurosciences*



- Izzo, P.N., Graybiel, A.M., and Bolam, J.P. (1987). Characterization of substance P- and [Met] enkephalin-immunoreactive neurons in the caudate nucleus of cat and ferret by a single section Golgi procedure. *Neuroscience*, 20: 577-587.
- James, W. (1890) *Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jellestad, F.K., Markowska, A., Bakke, H.K., and Walther, B. (1986). Behavioral effects after ibotenic acid, 6-OHDA and electrolytic lesions in the central amygdala nucleus of the rat. *Physiology and Behavior*, 38: 855-862.
- Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B.C., Walz, R., Da Silva, R.C., Bianchin, M., Ruschel, A., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (1992). Amnesia by infusion of glutamate receptor blockers into the amygdala, hippocampus and entorhinal cortex. *Behavioral and Neural Biology*, 58: 76-80.
- John, E.R. (1972). Switchboard versus statistical theories of learning and memory. *Science*, 177: 850-864.
- Johnson, M.K. (1983). A multiple-entry, modular memory system. In: *The Psychology of learning and motivation* (Vol. 17) G.H. Bower (Ed.). New York: Academic Press.
- Jones, M.T. and Hillhouse, E.W. (1977). Neurotransmitter regulation of corticotropin-releasing factor *in vitro*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 297: 536-558.
- Kabourova, T., Yonkov, D., and Georgiev, V. (1989). Influence of the GABA-T inhibition on the memory effects of the neuropeptide angiotensin II. *C. R. Acad. Bulgare Sci.*, 42: 95-98.
- Kaczmarek, L. (1993). Molecular biology of vertebrate learning: Is c-fos a new beginning? *Journal of Neuroscience Research*, 34: 377-381.
- Kandel, E.R. (1976). *Cellular Basis of Behavior*. San Francisco: Freeman.
- Kandel, E.R. and Schwartz, J.H. (1982). Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science*, 218: 433-443.
- Kapp, B.S., Frysinger, R.C., Gallagher, M., and Haselton, J.B. (1979). Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 23: 1109-1117.
- Kása, P. (1986). The cholinergic systems in brain and spinal cord. *Progress in Neurobiology*, 26: 22-272.

- Kelley, A.E., Domesick, V.B., and Nauta, W.J.H. (1982). The amygdalostriatal projection in the rat. An anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, 7: 615-630.
- Kemble, E.D. and Beckman, G.J. (1970). Runway performance of rats following amygdaloid lesions. *Physiology and Behavior*, 5: 45-47.
- Kemble, E.D. and Tapp, J.T. (1968). Passive and active avoidance performance following small amygdaloid lesions in rats. *Physiology and Behavior*, 3: 713-718.
- Kesner, R.P. (1973). A neural system analysis of memory storage and retrieval. *Physiological Bulletin*, 80: 172-203.
- Kesner, R.P. (1984). The neurobiology of memory: Implicit and explicit assumptions. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. G. Lynch, J.L. McGaugh, and N.M. Weinberger (Eds.). New York: Guilford Press, 235-243.
- Kesner, R.P. (1986). Neurobiological views of memory. In: *Learning and Memory: A Biological View*. J.L. Martinez, Jr. and R.P. Kesner (Eds.). Orlando, FL: Academic Press, 399-438.
- Kesner, R.P. (1992). Learning and memory in rats with an emphasis on the role of the amygdala. in: *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. J.P. Aggleton (Ed.), New York: Wiley-Liss. 379-399.
- Kesner, R.P., Berman, R.F., and Tardif, R. (1992). Place and taste aversion learning: Role of basal forebrain, parietal cortex, and amygdala. *Brain Research Bulletin*, 29: 345-353.
- Kesner, R.P. and Conner, H.S. (1972). Independence of short- and long-term memory: A neural system analysis. *Science*, 176: 432-434.
- Kesner, R.P., Crutcher, K., and Beers, D.R. (1989). Serial position curves for item (spatial location) information: Role of the dorsal hippocampus and medial septum. *Brain Research*, 454: 219-226.
- Kesner, R.P. and Novak, J.M. (1982). Serial position curve in rats: Role of the dorsal hippocampus. *Science*, 218: 173-175.
- Kiefer, S.W. (1985). Neural mediation of the conditioned food aversions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 443: 100-109.
- Kim, H.J., and Routtenberg, A. (1976). Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Research*, 113: 620-625.

- Kim, J.J. and Fanselow, M.S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256: 675-677.
- Kim, M. and Davis, M. (1993). Electrolytic lesions of the amygdala block acquisition and expression of fear-potentiated startle even with extensive training but do not prevent reacquisition. *Behavioral Neuroscience*, 107: 580-595.
- Kimura, M. (1995). Role of basal ganglia in behavioral learning. *Neuroscience Research*, 22: 353-358.
- Kirkby, R.J. (1970). The caudate nucleus and active avoidance: A comment on the report of Winocur and Mills. *Psychonomic Science*, 18: 269.
- Klein, M., Shapiro, E., and Kandel, E.R. (1980). Synaptic plasticity and the modulation of the Ca<sup>++</sup> current. *Journal of Experimental Biology*, 89: 117-157.
- Kleiner, F.B., Meyer, P.M., and Meyer, D.R. (1967). Effects of simultaneous septal and amygdaloid lesions upon emotionality and retention of a black-white discrimination. *Brain Research*, 5: 459-468.
- Kluver, H. and Bucy, P. (1937). "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*, 119: 352-353.
- Knowlton, B.J. and Squire, L.R. (1993). The learning of categories: Parallel brain systems for the item memory and category knowledge. *Science*, 262: 1747-1749.
- Konorski, J. (1948). *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Kornhuber, H.H. (1973). Neural input into long-term memory: Limbic system and amnesic syndrome in man. In: *Memory and transfer of information*. H.P. Zippel (Ed.). New York: Plenum Press.
- Korsakoff, S.S. (1887). Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin. *Vestn. Psichiatrii*, 4: fascículo 2.
- Krettek, J.E. and Price, J.L. (1977a). Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in rat and cat. *Journal of Comparative Neurology*, 172: 687-722.

- Krettek, J.E. and Price, J.L. (1977b). Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *Journal of Comparative Neurology*, 172: 723-725.
- Krettek, J.E. and Price, J.L. (1978). Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brain-stem in the rat and cat. *Journal of Comparative Neurology*, 178: 225-254.
- Kruglikov, R.I. (1982). On the interaction of neurotransmitter systems in processes of learning and memory. In: *Neural Plasticity and Memory Formation*. C.A. Marsan and H. Matthies (Eds.). New York: Raven Press, 339-351.
- Krujjer, W., Schubert, D., and Verma, I.M. (1985). Induction of the proto-oncogene *fos* by nerve growth factor. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 82: 7330-7334.
- Kuhlenbeck, H. (1978). *The Central Nervous System of Man, Vol. 5, Pt. II: Mammalian Telencephalon*. Basel: Karger.
- Künzle, H. (1975). Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Research*, 88: 195-209.
- Kupfermann, I. (1991). Localization of higher cognitive and affective functions: The association cortices. In: *Principles of Neural Science*. E.R. Kandel, J. H. Schwartz and T.M. Jessell (Eds.). New York: Elsevier, 823-838.
- Ladinsky, H. and Consolo, S. (1974). Determination of acetylcholine and choline by enzymatic radioassay. In: *Choline and Acetylcholine. Handbook of Chemical Radioassay Methods*. I. Hanin (Ed.). New York: Raven Press, 1-17.
- Lafreniere, G.F., Peredery, O., and Persinger, M.A. (1992). Progressive accumulation of large aggregates of calcium-containing polysaccharides and basophilic debris within specific thalamic nuclei after lithium/pilocarpine-induced seizures. *Brain Research Bulletin*, 28: 825-830.
- Lashley, K.S. (1921). Studies of cerebral function in learning. II. The effects of long continued practice upon cerebral localization. *Journal of Comparative Psychology*, 1: 453-468.
- Lashley, K.S. (1929). *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago: Chicago University Press.
- Lashley, K.S. (1950). In search of the engram. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 4: 454-482.

- Le Gal La Salle, G., Paxinos, G., Emson, P., and Ben-Ari, Y. (1978). Neurochemical mapping of GABAergic systems in the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Research*, 155: 397-403.
- Le Vere, T.E. (1975). Neural stability, sparing, and behavioral recovery following brain damage. *Psychological Review*, 82: 344-358.
- Leao, A.A.P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 7: 359-390.
- LeDoux, J. (1992). Emotion as memory: Anatomical systems underlying indelible neural traces. In: *The Handbook of Emotion and Memory: Research and Theory*. S.-A. Christianson (Ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 269-288.
- Ledoux, J.E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., and Romanski, M. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 10: 1062-1069.
- LeDoux, J.F. (1992). Emotion and the amygdala. In: *The Amygdala Neurobiological Aspects of Emotion. Memory and Mental Dysfunction*. J. Aggleton (Ed.). New York: Wiley Liss.
- Lepiane, F.G. and Phillips, A. (1978). Differential effects of electrical stimulation of amygdala, caudate-putamen or substantia nigra pars compacta on taste aversion and passive avoidance in rats. *Physiology and Behavior*, 21: 979-985.
- Levin, E.D. (1988). Psychopharmacological effects in the radial-arm maze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 12: 169-175.
- Liang, K.C. (1991). Pretest intra-amygdala injection of lidocaine or glutamate antagonists impairs retention performance in an inhibitory avoidance task. *Society for Neuroscience Abstracts*, 17: 486.
- Liang, K.C., Bennett, C., and McGaugh, J.L. (1985). Peripheral epinephrine modulates the effects of posttraining amygdala stimulation on memory. *Behavioural Brain Research*, 15: 93-100.
- Liang, K.C. and McGaugh, J.L. (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of posttraining epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, 9: 49-58.

- Liang, K.C., McGaugh, J.L., Martinez, J.L., Jensen, R.A., Vasquez, B.J., and Messing, R.B. (1982). Post-training amygdaloid lesions impair retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, 4: 237-249.
- Liang, K.C., Messing, R.B., and McGaugh, J.L. (1983b) Naloxone attenuates amnesia caused by amygdaloid stimulation: The involvement of a central opioid system. *Brain Research*. 271: 41-49.
- Ljungdahl, A., Hökfelt, T., and Nilsson, G. (1978). Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat: I. Cell bodies and nerve terminals. *Neuroscience*, 3: 861-943.
- Lo Conte, G., Bartolini, L., Casamenti, F., Marconcini-Pepeu, I., and Pepeu, G. (1982). Lesions of cholinergic forebrain nuclei: Changes in avoidance behavior and scopolamine actions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17: 933-937.
- Loopjuit, L.D. and Van der Kooy, D. (1985). Organization of the striatum: collateralization of its efferent axons. *Brain Research*, 348: 86-99.
- López-García, J.C., Bermúdez-Rattoni, F., and Tapia, R. (1990). Release of acetylcholine, G-aminobutirate, dopamine and glutamate, and activity of some related enzymes, in rat gustatory neocortex. *Brain Research*, 523: 100-104.
- López-García, J.C., Fernández-Ruiz, J., Escobar, M.L., Bermúdez-Rattoni, F., and Tapia, R. (1993). Effects of excitotoxic lesions of the nucleus basalis magnocellularis on conditioned taste aversion and inhibitory avoidance in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45: 147-152.
- Loren, I., Emson, P.C., Fahrenkrug, J., Björklund, A., Alumets, J., Häkanson, R., and Sundler, F. (1980). Distribution of vasoactive intestinal polypeptides in the rat and mouse brain. *Neuroscience*, 5: 1953-1976.
- Lorenzini, C.A. (1994). Passive avoidance response distribution by post-training substantia nigra functional tetrodotoxine inactivation in the rat. *Archives Italiennes de Biologie*, 132(2): 85-92.
- Lorenzini, C.A., Baldi, E., Bucherelli, C., and Tassoni, G. (1993). Forced extinction as a means to evaluate consolidation gradient of a passive avoidance response in the rat. *Physiology and Behavior*, 53: 873-877.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. London:Tavistock.

- Lynch, G. and Baudry, M. (1984). The biochemistry of memory: A new and specific hypothesis. *Science*, 224: 1057-1063.
- Mair, R.G., Anderson, C.D., Langlais, P.J., and McEntee, W.J. (1985). Thiamine deficiency depletes cortical norepinephrine and impairs learning processes in the rat. *Brain Research*, 360: 273-284.
- Mair, R.G., Knoth, R.L., Rabehenuk, S.A., and Langlais, P.J. (1991). Impairment of olfactory, auditory and spatial serial reversal learning in rats recovered from pyriithiamine induced thiamine deficiency. *Behavioral Neuroscience*, 105: 360-374.
- Marcotte, R.R. and Ward, J.P. (1978). Preoperative overtraining protects against form learning deficits after lateral occipital lesions in *Galago senegalensis*. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 94: 305-312.
- Markowitsch, H.J. (1983). Transient global amnesia. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 7: 35-43.
- Markowitsch, H.J. (1985). Hypotheses on mnemonic information processing by the brain. *International Journal of Neuroscience*, 27: 191-227.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., and Streicher, M. (1985). Consequences of serial cortical, hippocampal and thalamic lesions and of different lengths of overtraining on the acquisition and retention of learning task. *Behavioral Neuroscience*, 99(2): 233-256.
- Martin, J.H. (1991). Autoradiographic estimation of the extent of reversible inactivation produced by microinjection of lidocaine and muscimol in the rat. *Neuroscience Letters*, 127: 160-164.
- Martínez, J.L. and Kesner, R.P. (1986). *Learning and Memory: A Biological View*. Academic Press, Inc.
- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J.T., and Sax, D.S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Archives of Neurology*, 41: 965-970.
- Mason, S.R. and Iversen, S.D. (1979). Theories of the dorsal bundle extinction effect. *Brain Research Reviews*, 1: 107-137.
- McBride, R.L. and Sutin, J. (1977). Amygdaloid and pontine projections to the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology*, 174: 377-396.

- McCleary, R.A. (1966). Response modulating functions of the limbic system: Initiation and suppression. In: *Progress in Physiological Psychology*, Vol. 1. E. Stellar and J.M. Sprague (Eds.). New York: Academic Press, 209-272.
- McClelland, J.L. (1994). The organization of memory: A parallel distributed processing perspective. *Revue Neurologique*, 150(8-9): 570-579.
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L., and O'Reilly, R.C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3): 419-457.
- McDonald, A.J. (1984). Neuronal organization of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 222: 589-606.
- McDonald, A.J. (1991). Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. *Neuroscience*, 44(1): 15-33.
- McDonald, R.J. and White, N.M. (1993). A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, 107(1): 3-22.
- McDonald, R.J. and White, N.M. (1994). Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, 61: 260-270.
- McDonough, J.H. and Kesner, R.P. (1971). Amnesia produced by brief electrical stimulation of amygdala or dorsal hippocampus in cats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 77: 171-178.
- McFarland, D. (1987). *The Oxford companion animal behaviour*. Suffolk:Oxford University Press.
- McGaugh, J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153: 1351-1358.
- McGaugh, J.L. (1968). A multi-trace view of memory storage. In: *Recent Advances in Learning and Memory*. D. Bovet, F. Bovet-Nitti, and A. Oliverio (Eds.). Rome: Roma Accademia Nazionale dei Lincei.
- McGaugh, J.L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, 12: 255-287.



- McGaugh, J.L., Cahill, L., Parent, M.B., Mesches, M.H., Mesches-Coleman, K., and Salinas, J.A. (1995). Involvement of the amygdala in the regulation of memory storage. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.). New Jersey: Erlbaum.
- McGaugh, J.L. and Gold, P.E. (1976). Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. In: *Neural mechanisms of learning and memory*. M.R. Rosenzweig and E.L. Bennett (Eds.). Cambridge, MA: MIT Press. 549-560.
- McGaugh, J.L. and Gold, P.E. (1988). Hormonal modulation of memory. In: *Psychoendocrinology*. R.B. Brush and S. Levine (Eds.). New York: Academic.
- McGaugh, J.L. and Herz, M.J. (1972). *Memory Consolidation*. San Francisco: Albion Publ.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., and Hattori, T. (1979). Interactions in the basal ganglia. *Progress in Brain Research*, 51: 285-301.
- McGowan, B.K., Hankins, W.G., and Garcia, J. (1972). Limbic lesions and control of the internal and external environment. *Behavioral Biology*, 7: 841-852.
- McIntyre, D.C. and Molino, A. (1972). Amygdala lesions and CER learning: Long term effect of kindling. *Physiology and Behavior*, 8: 1055-1058.
- McNew, J.J. and Thompson, R. (1966). Role of the limbic system in active and passive avoidance conditioning in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 61: 173-180.
- Mehler, W. (1980). Subcortical afferent connections of the amygdala in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 190: 733-762.
- Meibach, R.C. and Katzman, R. (1981). Origin, course and termination of dopaminergic substantia nigra neurons projecting to the amygdaloid complex in the cat. *Neuroscience*, 6: 2159-2171.
- Memo, M., Missale, C., Trivelli, L., and Spano, P.F. (1988). Acute scopolamine treatment decreases dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 149: 367-370.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., Levey, A.I., and Wainer, B.H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis

- (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 214: 170-197.
- Metalnikov, S. and Chorine, V. (1926). Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann. l'Inst. Pasteur*, 40: 893-900.
- Meyer, P.M. (1973). Recovery from neocortical damage. In: *Cortical Functions in Behavior: Research and Commentary*. G.M. French (Ed.). New York: Scott-Foresman.
- Michael, R.P. and Rees, H. (1982). Autoradiographic localization of <sup>3</sup>H-dihydrotestosterone in the preoptic area, hypothalamus, and amygdala of a male rhesus monkey. *Life Sciences*, 30: 2087-2093.
- Milner, B. (1966). In: *Amnesia*. C.W.M. Whitty and O.L. Zangwill (Eds). London: Butterworths, 109-133.
- Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philosophical Transactions of the Royal Society, London, B*, 298: 211-226.
- Miller, C.R., Elkins, R.L., Fraser, J., Peacock, L.J., and Hobbs, S.H. (1975). Taste aversion and passive avoidance in rats with hippocampal lesions. *Physiological Psychology*, 3: 123-126.
- Miller, E.K. and Desimone, R. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*, 263: 520-522.
- Miller, R. (1981). *Meaning and purpose in the intact brain: A philosophical, psychological, and biological account of conscious processes*. Oxford: Clarendon Press.
- Mills, R.P. and Swanson, P.D. (1978). Vertical oculomotor apraxia and memory loss. *Annals of Neurology*, 4: 149-153.
- Mishkin, M. (1964). Preservation of the central sets after frontal lesions in monkeys. In: *The Frontal Granular Cortex and Behaviour*. J.M. Warren and K. Akir (Eds.). New York: McGraw-Hill, 219-241.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273: 297-298.
- Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. *Philosophical Transactions of the Royal Society, London, Series B*, 298: 85-95.

- Mishkin, M. and Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1: 326-334.
- Mishkin, M., Malamut, B., and Bachevalier, J. (1984). Memories and habits: Two neural systems. In: *The Neurobiology of Learning and Memory*. G. Lynch, N.M. Weinberger and J.L. McGaugh, (Eds.). New York: Guilford Press, 65-77.
- Mishkin, M. and Petri, H.L. (1984). Memories and habits: some implications for the analysis of learning and retention. In: *Neuropsychology of memory*. L.R. Squire and N. Butters (Eds.). New York: Guilford Press.
- Misslin, R., Ropartz, P.H., and Mandel, P. (1975). The effects of n-dipropylacetate on the acquisition of conditioned behaviour with negative reinforcement in mice. *Psychopharmacology*, 11: 263-265.
- Mitcham, J.C. and Thomas, R.K. (1972). Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance learning in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81(1): 101-107.
- Mizumori, S.J.Y., Perez, G.M., Alvarado, M.C., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. (1990). Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Research*, 528: 12-20.
- Monakow, K.H., Akert, K., and Kunzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*, 33(3-4): 395-403.
- Mondadori, C. and Classen W. (1984). The effects of various antiepileptic drugs on E-shock-induced amnesia in mice. Dissociability of effects on convulsions and effects on memory. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99: 125-129.
- Mondadori, C. and Etienne, P. (1990). Neotropic effects of ACE inhibitors in mice. *Psychopharmacology*, 100: 301-307.
- Montarolo, P.G., Goelet, P., Castellucci, V.F., Morgan, J., Kandel, E.R., and Schacher, S. (1987). A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. *Science*, 239: 1249-1255.
- Moore, R.Y., Bhatnagar, R.K., and Heller, A. (1971). Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal projection in the cat. *Brain Research*, 30, 119-135.
- Morris, R. (1984). Developments of water maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1): 47-60.

- Morris, R.G.M., Kandel, E.R., and Squire, L.R. (1988). The neuroscience of learning and memory: Cells, neural circuits and behavior. *Trends in Neuroscience*, 11(4): 125-127.
- Mufson, E.J., Mesulam, M.M., and Pandya, D.N. (1981). Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 6: 1231-1248.
- Muller, G.E. and Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beitrage zur Lehre vom Gedachtniss (Experimental contributions to the theory of memory). *Z. Psychol.*, 1: 1-288.
- Murray, C.L. and Fibiger, H.C. (1985). Learning and memory deficits after lesions of the nucleus basalis magnocellularis: Reversal by physostigmine. *Neuroscience*, 14: 1025-1032.
- Murray, E.A. and Mishkin, M. (1984). Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 4: 2565-2580.
- Nabeshima, T., Noda, Y., Kamevava, T. (1988). GABAergic modulation of memory with regard to passive avoidance and conditioned suppression tasks in mice. *Psychopharmacology*, 91: 69-73.
- Nachman, M. and Ashe, J.H. (1974). Effects of basolateral amygdala lesions neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87: 622-643.
- Nadel, L. and Buresova, O. (1968). Monocular input and interhemispheric transfer in the reversible split-brain. *Nature*, 220: 914-915.
- Nadel, L. and Wexler, K. (1985). Neurobiology representations and memory. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. G. Lynch, J.L. McGaugh, and N.M. Weinberger (Eds.). New York: Guilford Press, 125-134.
- Nagahara, A.H. and McGaugh, J.L. (1992). Muscimol infused into the medial septal area impairs long-term memory but not short-term memory in inhibitory avoidance, water maze place learning and rewarded alternation task. *Brain Reseach*, 591: 54-61.
- Nagel, J.A. and Houston, J.P. (1988). Enhanced inhibitory avoidance learning produced by post-trial injections of substance P into the basal forebrain. *Behavioral and Neural Biology*, 49: 374-385.
- Nauta, H.J.W. and Cuenod, M. (1982). Perikaryal cell labeling in the subthalamic nucleus following the injection of 3H-gamma-aminobutyric acid into the

pallidal complex: an autoradiographic study in cat. *Neuroscience*, 7: 2725-2734.

Nauta, W.J.H. and Domesick, V.B. (1978). The anatomy of the extrapyramidal system. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*. K. Fuxe and D.B. Calne (Eds.). Oxford: Pergamon Press, 3-22.

Nauta, W.J.H. and Domesick, V.B. (1984). In: *Functions of the basal ganglia*. D. Evered and M. O'Connors (Eds.). Cliba Foundation Symposium 107. London: Pitman, 3-23.

Nauta, W.J.H., Smith, G.P., Faull, R.L.M., and Domesick, V.B. (1978). Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3(4-5): 385-401.

Neill, D.B. and Grossman, S.P. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 71(2): 311-317.

Neveu, P.J. (1992). Asymmetrical brain modulation of the immune response. *Brain Research Reviews*, 17: 101-107.

Nieuwenhuys, R. (1985). *Chemoarchitecture of the brain*. Berlin: Springer-Verlag.

Nishizuka, Y. (1986). Studies and perspectives of protein kinase C. *Science*, 233: 305-312.

Nitta, A., Hayashi, K., Hasegawa, T., and Nabeshima, T. (1993). Development of plasticity of brain function with repeated trainings and passage of time after basal forebrain lesions in rats. *Journal of Neural Transmission*, 93: 37-46.

Noback, C. and Demarest, R. (1975). El cerebro: Anatomía macroscópica e irrigación sanguínea. Meninges. En: *Sistema Nervioso Humano*. Fundamentos de Neurobiología. McGraw-Hill. pp. 1-32.

O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. London: Oxford University Press.

Ögren, S.O. (1982). Forebrain serotonin and avoidance learning: Behavioural and biochemical studies on the acute effect of p-chloroamphetamine on one-way active avoidance learning in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16: 881-895.

Ögren, S.O., Johansson, C., and Magnusson, O. (1985). Forebrain serotonergic involvement in avoidance learning. *Neuroscience Letters*, 58: 305-309.

- Ohno, M., Yamamoto, T., and Watanabe, S. (1993). Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45: 89-93.
- Oishi, R., Watanabe, S., Ohmori, K., Shibata, S., and Ueki, S. (1979). Effect of stimulation of locus coeruleus on the evoked potential in the amygdala in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 29: 105-111.
- Ojemann, G.A. (1983). Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav. Brain Sci.*, 6: 189-230.
- Oliver, C.N., Levine, R.L., and Stadtman, E.R. (1987). A role of mixed-function oxidation reactions in the accu *Journal of the American Geriatrics Society*, 35: 947.
- Olpe, H.R. and Steinman, M.W. (1982). The effect of vincamine, hydergine and piracetam on the firing rate of locus coeruleus neurons. *Journal of Neural Transmission*, 55: 101-109.
- Olton, D.S. (1986). Interventional approaches to memory: Lesions. In: *A biological view*, J.L. Martínez and R.P. Kesner (Eds.). Academic Press, Inc. 379-397.
- Olton, D.S., Becker, J.T., and Hannelmann, G.E. (1979). Hippocampus, space and memory. *Brain Behav. Sci.*, 2: 313-365.
- Olton, D.S. and Samuelson, R.J. (1976). Remembrance of place passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2: 97-116.
- Oomura, Y., Nakano, Y., Lenard, L., Nishino, H., and Aou, S. (1988). Catecholaminergic and opioid mechanisms in conditioned food intake behavior of the monkey amygdala.
- Orback, J. and Fantz, R.L. (1958). Differential effects of temporal neocortical resections on overtrained and nonovertrained visual habits in monkeys. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 51: 126-129.
- Ormsby, C.E., Piña, A.L., and Bermúdez-Rattoni, F. (1991). Long-term retrograde amnesia of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion learning tasks by insular cortex lesions. *Society for Neuroscience Abstracts*, 17: 1045.
- Ortega, A., Díaz del Guante, M.A., Prado-Alcalá, R.A., and Alemán, V. (1996). Changes in rat brain muscarinic receptors after inhibitory avoidance learning. *Life Science*, 58: 799-809.

- Oscar-Berman, M. and Butters, N. (1976). Sequential and single-stage lesions of posterior association cortex in rhesus monkeys. *Physiology and Behavior*, 17: 287-295.
- Ottersen, O.P. (1980). Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat: II. Afferents from the hypothalamus and the basal telencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, 194: 267-298.
- Ottersen, O.P. (1981). Afferent connections of the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat: III. Afferents from the lower brain stem. *Journal of Comparative Neurology*, 202: 335-356.
- Ottersen, O.P. (1982). Connections of the amygdala in the rat: IV. Corticoamygdaloid and Intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, 205: 30-48.
- Ottersen, P.O. and Ben-Ari, Y. (1979). Afferent connections of the amygdaloid complex of the rat and cat: I. Projections from the thalamus. *Journal of Comparative Neurology*, 187: 401-424.
- Oveerman, W.H., Ormsby, G., and Mishkin, M. (1990). Picture recognition vs. picture discrimination learning in monkeys with medial temporal removals. *Experimental Brain Research*, 79: 18-24.
- Packard, M.G., Cahill, L., and McGaugh, J.L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 91: 8477-8481.
- Packard, M.G., Hirsch, R., and White, N.M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience*, 9: 1465-1472.
- Packard, M.G. and McGaugh, J.L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze task: Further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, 106(3): 439-446.
- Packard, M.G. and White, N.M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by post-training intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience*, 105: 295-306.
- Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behav. Brain Sci.*, 5: 407-467.
- Paredes, R.G. and Anders, A. (1992). GABA and Behavior: The role of receptor subtypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16: 145-170.

- Parent, A. (1986). *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. Wiley-Interscience.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 254-258.
- Parent, A., Descarries, L., and Beaudet, A. (1981). Organization of ascending serotonergic systems in the adult rat brain: A radioautographic study after intraventricular administration of [<sup>3</sup>H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience*, 6: 115-138.
- Parent, A. and Hazrati Lili-Naz (1994). Multiple striatal representation in primate substantia nigra. *Journal of Comparative Neurology*, 344: 305-320.
- Parent, A., Mackey, A., and De Bellefeuille, L. (1983). The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labelling study. *Neuroscience*, 10: 1137-1150.
- Parent, M., Tomaz, C., and McGaugh, J.L. (1992). Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory-impairing effects of posttraining N-Methyl-D-Aspartate-induced amygdala lesions. *Behavioral Neuroscience*, 106(5): 789-797.
- Parent, M.B., Avila, E., and McGaugh, J.L. (1995). Increased training in a footshock-motivated task attenuates the memory-impairing effects of posttraining amygdala basolateral complex lesions. *Brain Research*, 676(2):235-244.
- Parent, M.B. and McGaugh, J.L. (1994). Posttraining infusion of lidocaine into the amygdala basolateral complex impairs retention of inhibitory avoidance training. *Brain Research*, 661: 97-103.
- Parent, M.B., West, M., and McGaugh, J.L. (1994). Retention of rats with amygdala lesions induced 30 days after footshock-motivated escape training reflects degree of original training. *Behavioral Neuroscience*, 6: 1080-1087.
- Pasik, P., Pasik, T., and DiFlagia, M. (1979). In: *The Neostriatum*. I. Divac and R.G.E. Öberg (Eds.). Pergamon Press. 5-36.
- Patel, S.N. and Stewart, M.G. (1988). Changes in the number and structure of dendritic spines 25 hours after passive avoidance training in the domestic chick *Gallus domesticus*. *Brain Research*, 449: 34-46.
- Patterson, T.A., Gilbert, D.B., and Rose, S.P.R. (1989). Pre- and post-training lesions of the intermediate medial hyperstriatum ventrale and passive avoidance learning in the chick. *Experimental Brain Research*, 80:1 189-195.



- Patterson, T.A. and Rose, S.P.R. (1992). Memory in the chick. Multiples cues, distinct brain locations. *Behavioral Neuroscience*, 106: 465-470.
- Pavlov, I. (1979). *Reflejos Condicionados e Inhibiciones*. Barcelona:Ed. Península. Esp. Original.
- Paxinos, G. and Watson, C. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. North Ryde, Australia:Academic Press.
- Pelleymounter, M.A., Fisher, Q., Schlesinger, K., Hall, M., Dearmey, P., et al. (1986). The effect of substance P and its fragments on passive avoidance retention and brain monamine activity. *Behavioural Brain Research*, 21: 119-127.
- Peredery, O., Persinger, M.A., Blomme, C., and Parker, G.(1992). Absence of maternal behavior in rats with lithium/pilocarpine seizure-induced brain damage: Support of MacLean's triune brain theory. *Physiology and Behavior*, 52: 665-671.
- Pérez-Ruiz, C. and Prado-Alcalá, R.A. (1989). Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer. *Brain Research Bulletin*, 22: 599-603.
- Persinger, M.A., Bureau, Y.R.J., and Peredery, O. (1994). Dissociation between conditioned taste-aversion and radial maze learning following seizure-induced multifocal brain damage: Quantitative test of serial vs parallel circuit model of memory. *Physiology and Behavior*, 56(2): 225-235.
- Petersen, E. (1981). Pre- and post-synaptic alpha-adrenoreceptor antagonism by neuroleptics in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 69: 399-405.
- Phillips, S., Sangalang, V., and Sterns, G. (1987). Basal forebrain infarction: A clinicopathologic correlation. *Archives of Neurology*, 44: 1134-1138.
- Pineda, F.J. (1988). Dynamics and architecture for neural computation. *J. Complex.*, 4: 216-245.
- Pong, S.F. and Graham, L.T. (1972). N-methyl bicuculline a convulsant more potent than bicuculline. *Brain Research*, 42: 486-490.
- Prado-Alcalá, R.A. (1985). Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Science*, 37: 2135-2142.
- Prado-Alcalá, R.A. (1995). Serial and parallel processing during memory consolidation. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L.

- McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.). New Jersey: Erlbaum. 57-65.
- Prado-Alcalá, R.A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D.N., and Bacha, G. (1978). Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtraining induced protection against behavioral deficits. *Life Sciences*, 23: 889-896.
- Prado-Alcalá, R.A. and Cobos-Zapalaín, G.G. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function experience. *Brain Research*, 138: 190-196.
- Prado-Alcalá, R.A. and Cobos-Zapalaín, G.G. (1979). Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride: Evidence for a "moving" engram. *Brain Research*, 172: 577-583.
- Prado-Alcalá, R.A., Cruz-Morales, S.E., and López-Miró, F.A. (1980). Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behavior. *Neurosciences Letters*, 18: 339-345.
- Prado-Alcalá, R.A., Fernández-Samblancat, M., and Solodkin Herrera, M. (1985). Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22: 243-247.
- Prado-Alcalá, R.A., Grinberg-Zylberbaum, J., Arditti, Z.I., García, M.M., Prieto, H.G., and Brust-Carmona, H. (1975). Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiology and Behavior*, 15: 283-287.
- Prado-Alcalá, R.A., Kaufmann, P., and Moscona, R. (1980). Scopolamine and KCl injections in to the caudate-putamen: Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12: 249-253.
- Prado-Alcalá, R.A., Signoret, L., and Figueroa, M. (1981). Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15: 633-636.
- Prado-Alcalá, R.A., Signoret-Edward, L., Figueroa, M., and Barrientos, M.A. (1984). Post-trial injections of atropine into the caudate nucleus interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance. *Behavioral and Neural Biology*, 42: 81-84.
- Pribram, K.H. (1971). *Languages of the brain: Experimental paradoxes and principles in neuropsychology*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

- Price, J.L. (1981). The efferent projections of the amygdaloid complex in the rat, cat and monkey. In: *The Amygdaloid Complex*. Y. Ben-Ari (Ed.). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 121-132.
- Quartermain, D. and Mc Ewen, B.S. (1970). Temporal characteristics of amnesia induced by protein synthesis inhibitor: Determination by shock level. *Nature*, 288: 677-678.
- Quirarte, G.L. (1995). Estudio sobre los efectos de niveles altos y bajos de reforzamiento sobre la amnesia experimental. (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.
- Quirarte, G.L., Cruz-Morales, S.E., Díaz del Guante, M.A., García, M., and Prado-Alcalá, R.A. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, 32: 521-524.
- Ramírez-Amaya, V. (1994). Control cortical de la inmunosupresión condicionada. Tesis para optar por el título de Psicólogo. Facultad de Psicología-UNAM. México, D.F.
- Ramón y Cajal, S. (1911). *Histologie du système nerveux de L'homme et des vertebres*. Paris: Maloine, Vol. 2.
- Rayevsky, K.S. and Kharlamov, A.N. (1983). GABA-ergic drugs: Effects on conditioning, memory and learning. *Pharmacological Research Communications*, 15: 85-96.
- Ribot, T. (1881) *Les Maladies de la Memorie*. Paris: Germer Baillare. Traducido al inglés: (1882) *Diseases of Memory*. New York: Appleton Century Crofts.
- Richter-Levin, G. and Segal, M. (1989a). Spatial performance is severely impaired in rats with combined reduction of serotonergic and cholinergic transmission. *Brain Research*, 477: 404-407.
- Richter-Levin, G. and Segal, M. (1989b). Raphe cells grafted into the hippocampus can ameliorate spatial memory deficits in rats with combined serotonergic/cholinergic deficiencies. *Brain Research*, 478: 184-186.
- Rinvik, E. (1966). The cortico-nigral projection in the cat: An experimental study with silver impregnation methods. *Journal of Comparative Neurology*, 126: 241-254.

- Riolobos, A.S. and Garcia, A.I.M. (1987). Open field activity and passive avoidance responses in rats after lesion of the central amygdaloid nucleus by electrocoagulation and ibotenic acid. *Physiology and Behavior*, 39: 715-720.
- Roberts, G.W., Woodhams, P.L., Polak, J.M., and Crow, T.J. (1982). Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: The amygdaloid complex. *Neuroscience*, 7: 99-131.
- Robinson, S.E., Malthe-Sorensen, D., Wood, P.L., and Commissiong, J. (1979). Dopaminergic control of the septal-hippocampal cholinergic pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 208: 476-479.
- Robledo, P. and Féger, J. (1990). Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res.*, 518: 47-54.
- Roosendaal, B., Koolhaas, J.M., and Bohus, B. (1993). The central amygdala is involved in conditioning but not in retention of active and passive shock avoidance in male rats. *Behavioral and Neural Biology*, 59: 143-149.
- Rose, S.P.R. (1986). Memories and molecules. *New Scientist*, 1536: 40-44.
- Rose, S.P.R. (1995). Time-dependent biochemical and cellular processes in memory formation. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.). New Jersey: Erlbaum. 171-184.
- Rosenzweig, M.R. (1979). Responsiveness of brain size to individual experience. Behavioral and evolutionary implication. In: *Development and Evolution of Brain Size: Behavioral Implications*. M.E. Hahn, C. Jensen y B. Ducek (Eds.). New York: Academic Press, 263-294.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Colombo, P.J., Lee, D.W., and Serrano, P.A. (1993). Short-term, intermediate-term, and long-term memories. *Behavioural Brain Research*, 57: 193-198.
- Ross, E.D. (1982). Disorders of recent memory in humans. *Trends in Neuroscience*, 10: 170-173.
- Rosvold, H.E. (1968). The prefrontal cortex and caudate nucleus. A system for effecting correction in response mechanisms. In: *Mind as a Tissue*. C. Rupp (Ed.). New York: Harper & Row, 21-38.

- Roth, S.R., Schwartz, M., and Teitelbaum, P. (1973). Failure of recovered lateral hypothalamic rats to learn specific food aversions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 83: 184-197.
- Routtenberg, A. and Holzman, N. (1973). Memory disruption by electrical stimulation of the substantia nigra, pars compacta. *Science*, 181: 83-86.
- Rumelhart, D.E., McClelland, J.L., and the PDP Reserach Group (1986). *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition*. Cambridge, Mass: MIT Press.
- Russchen, F.T. (1982). Amygdaloid projections in the cat: II. Subcortical afferent connections. A study with retrograde tracing techniques. *Journal of Comparative Neurology*, 207: 157-176.
- Russell, I.S. and Ochs, S. (1961) One-trial interhemispheric transfer of learning engram. *Science*, 133: 1077-1078.
- Sakurai, Y. and Sugimoto, S. (1985). Effects of lesions of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus on delayed go/no-go alternation in rats. *Behavioural Brain Research*, 17: 213-219.
- Salado-Castillo, R., Díaz del Guante, M.A., Alvarado, R., Quirarte, G.L., and Prado-Alcalá, R.A. (1996). Effects of regional gabaergic blockade of the striatum on memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*. (en prensa).
- Sánchez-Alavez, M., Salado-Castillo, R., Quirarte, G.L. y Prado-Alcalá, R.A. (1995). Efectos del bloqueo reversible del neostriado, amígdala y sustancia negra en el establecimiento de la memoria de corto plazo y la consolidación de la memoria de largo plazo. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.: XXXVIII Congreso Nacional. Querétaro, Qro., México.
- Sandbergs, K., Sandberg, P.R., Hanin, I., Fisher, A., and Coyle, J.T. (1984). Cholinergic lesion of striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. *Behavioral Neuroscience*, 98(1): 162-165.
- Sanders-Bush, E. and Steranka, L.R. (1978). Immediate and long-term effects of p-chloroamphetamine on brain amines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 305: 208-221.
- Sandyk, R. and Fisher, H. (1988). Serotonin in involuntary movement disorders. *Inter. J. Neuroscience*, 42: 185-205.
- Sandyk, R., and Gillman, M.A. (1985). Baclofen induced memory impairment. *Clinical Neuropharmacology*, 8: 291-295.

- Saper, C.B. (1982). Reciprocal parabrachial-cortical connections in the rat. *Brain Research*, 242: 33-40.
- Sara, S.J. (1986). Haloperidol facilitates memory retrieval in the rat. *Psychopharmacology*, 89: 307-310.
- Sarter, M., Bruno, J.P., and Dudehenko, P. (1990). Activating the damaged basal forebrain cholinergic system: Tonic stimulation versus signal amplification. *Psychopharmacology*, 101: 1-17.
- Sarter, M. and Markowitsch, H.J. (1983). Convergence of basolateral amygdaloid and mediodorsal thalamic projections in different areas of the frontal cortex in the rat. *Brain Research Bulletin*, 10: 607-622.
- Sarter, M. and Markowitsch, H.J. (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience*, 99(2): 342-380.
- Sasaki, H., Yanai, M., Meguro, K., Sekizawa, K., Ikarashi, Y., Murayama, Y., Yamamoto, M., Matsuzaki, Y., and Takishita, T. (1991). Nicotine improves cognitive disturbance in rodents fed with a choline-deficient diet. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38: 921-925.
- Schwartz, J.H., Bernier, L., Castellucci, V.F., Palazzolo, M., Saitoh, T., et al. (1983). What molecular steps determine the time course of the memory for short-term sensitization of *Aplysia*? *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 48: 811-819.
- Schwartz, M. and Teitelbaum, P. (1974). Dissociation between learning and remembering in rats with lesions in the lateral hypothalamus. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 87: 384-398.
- Scoville, W.B. and Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurobiology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20: 11-21.
- Selemon, L.D. and Goldman-Rakic, P. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, 5: 776-794.
- Shallice, T. and Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22: 261-273.

- Sherman, K.A., Kuster, J.E., Dean, R.L., Bartus, R.T., and Friedman, E. (1981). Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with memory impairments. *Neurobiology of Aging*, 2: 99-104.
- Sherry, D.F. and Schacter, D.L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review*, 94(4): 439-454.
- Shiosaka, S., Sakanaka, M., Inagaki, S., Senba, E., Hara, Y., Takatsuki, K., Tagagi, H., Kawai, Y., and Tohyama, M. (1983). Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathways. In: *Chemical Neuroanatomy*. P.C. Emson (Ed.). New York: Raven Press, 359-389.
- Sierocinska, J., Nikolaev, E., Danysz, W., and Kaczmarek, L. (1991). Dextrorphan blocks long- but not short-term memory in a passive avoidance task in rats. *European Journal of Pharmacology*, 205: 109-111.
- Sif, J., Messier, C., Meunier, M., Bontempi, B., Calas, A., and Destrade, C. (1991). Time-dependent sequential increases in [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose uptake in subcortical and cortical structures during memory consolidation of an operant training in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 56: 43-61.
- Simon, H., Lemoal, M., Stinus, L., and Calas, A. (1979). Anatomical relationships between the ventral mesencephalic tegmentum A10 region and the locus coeruleus as demonstrated by anterograde and retrograde tracing techniques. *Journal of Neural Transmission*, 44: 77-86.
- Simon, H., Scatton, B., and LeMoal, M. (1980). Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature (London)*, 286: 150-151.
- Skinner, B.F. (1938). *The Behavior of Organisms*. New York:Appleton-Century-Crafts.
- Smith, A.D. and Bolam, J.P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neuroscience*, 13(7): 259-265.
- Smith, Y. and Parent, A. (1988). Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Research*, 453: 353-356.
- Soderling, T.R. (1993). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. role in learning and memory. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 127/128: 93-101.
- Sokoloff, L. (1977). Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 29: 13-26.

- Solana-Figueroa, R. and Prado-Alcalá, R.A. (1990). Retrograde amnesia produced by intrastratial atropine and its reversal by choline. *Life Science*, 46: 679-686.
- Somogyi, P., Bolam, J.P., Totterdell, S., and Smith, A.D. (1981). Monosynaptic input from the nucleus accumbens-ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurons. *Brain Research*, 217(2): 245-263.
- Sperry, R.W. (1959). Preservation of high order function in isolated somatic cortex of callosum sectioned cat. *Journal of Neurophysiology*, 22: 78-87.
- Sperry, R.W. (1964). The great cerebral commissure. *Scientific American*, 210: 42-52.
- Squire, L.R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232: 1612-1919.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford Univ. Press.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review*, 99: 195-231.
- Squire, L.R. and Cohen, N.J. (1984). Human memory and amnesia. In: *Neurobiology of Learning and Memory*. G. Lynch, J.L. McGaugh, and N.M. Weinberger (Eds.). New York: Guilford Press, 3-64.
- Squire, L.R., Halst, F., and Shimamura, A.P. (1989). The neurology of memory: Quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *Journal of Neuroscience*, 9: 828-839.
- Squire, L.R., and Zola-Morgan, S. (1988). Memory: Brain systems and behavior. *Trends in Neuroscience*, 11: 170-175.
- Squire, L.R. and Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253: 1380-1386.
- Staubli, U. and Houston, J.P. (1978). Effects of post-trial reinforcing vs. subreinforcing stimulation of the substantia nigra on passive avoidance learning. *Brain Research Bulletin*, 3: 519-524.
- Staubli, U. and Houston J.P. (1980). Facilitation of learning by post-trial injection of substance P into the medial septal nucleus. *Behavioural Brain Research*, 1: 245-255.
- Sternberg, D.B., Isaac, K., Gold, P.E., and Mc Gaugh, J.L. (1985). Epinephrine facilitation of appetitive learning: Attenuation with adrenergic receptor antagonist. *Behavioral and Neural Biology*, 44: 447-453.



- Sternberg, D.B., Korol, D., Novack, G., and McGaugh, J.L. (1986). Epinephrine-induced memory facilitation: Attenuation by adrenergic receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 129: 189-193.
- Sternberg, D.B., Martinez, J.L. Jr., Gold, P.E., and McGaugh, J.L. (1985). Age-related memory deficits in rats and mice: Enhancement with peripheral injections of epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 44: 213-220.
- Stewart, M.G. (1991). Changes in dendritic and synaptic structure in chick forebrain consequent on passive avoidance learning. In: *Neural and Behavioural Plasticity: The Use of the Domestic Chick as a Model*. R.J. Andrew (Ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Stewart, M.G., Csillag, A., and Rose, S.P.R. (1987). Alterations in synaptic structure in the paleostriatal complex of the domestic chick, *Gallus domesticus*, following passive avoidance training. *Brain Research*, 426: 69-81.
- Stratton, L.O., and Petrinovich, L.F. (1963). Post-trial injections of an anticholinesterase drug and maze learning in two strain of rats. *Psychopharmacologia*, 5: 47-54.
- Strong, R., Hicks, P., Hsu, L., Bartus, R.T., and Enna, S.J. (1980). Age-related alterations in the rodent brain cholinergic system and behavior. *Neurobiology of Aging*, 1: 59-63.
- Sun, N. and Cassell, M.D. (1993). Intrinsic GABAergic neurons in the rat central extended amygdala. *Journal of Comparative Neurology*, 330: 381-404.
- Sun, N., Yi, H., and Cassell, M.D. (1994). Evidence of a GABAergic interface between cortical afferents and brainstem projection neurons in the rat central extended amygdala. *Journal of Comparative Neurology*, 340: 43-64.
- Suzuki, W., Zola-Morgan, S., Squire, L.R., and Amaral, D.G. (1993). Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long lasting memory impairments in the visual and tactile modalities. *Journal of Neuroscience*, 13(6): 2430-2451.
- Swanson, R., McGaugh, J.L., and Cotman, C. (1969). *Communications in Behavioral Biology*, 4: 239.
- Swartzwelder, H.S., Tilson, H.A., McLamb, R.L., and Wilson, W.A. (1987). Baclofen disrupts passive avoidance retention in rats. *Psychopharmacology*, 92: 398-401.
- Szabo, J. (1962). Topical distribution of the striatal efferents in the monkey. *Experimental Neurology*, 15: 21-36.

- Szabo, J. (1967). The efferent projections of the putamen in the monkey. *Experimental Neurology*, 19: 463-476.
- Takayama, K. and Miura, M. (1991). Glutamate-immunoreactive neurons of the central amygdaloid nucleus projections to the subretrofacial nucleus of SHR and WYK rats: a double-labelling study. *Neuroscience Letters*, 134(1): 62-66.
- Tanaka, M., Kohno, Y., Nakagawa, R., Ida, Y., Iimori, K., et al., (1982a). Naloxone enhances stress-induced increases in noradrenaline turnover in specific brain regions in rats. *Life Science*, 30: 1663-1669.
- Tanaka, M., Kohno, Y., Nakagawa, R., Ida, Y., Takeda, S., et al. (1982b). Time-related differences in noradrenaline turnover in rat brain regions by stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16: 315-319.
- Tassoni, G., Bucherelli, C., and Bures, J. (1992a). Post-acquisition injection of tetrodotoxin into the parabrachial nuclei elicits partial disruption of passive avoidance reaction in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 57: 116-123.
- Tassoni, G., Bucherelli, C., and Bures, J. (1992b). Lateralized contributions of the cerebral cortex, parabrachial nucleus, and amygdala to acquisition and retrieval of passive avoidance reaction in rats: A functional ablation study. *Behavioral Neuroscience*, 106(6): 933-939.
- Taylor, J. (Ed.) (1932). *Selected Writings of John Hughlings Jackson* (Vol. 2). London: Hodder & Straughton.
- Terreberry, R.R. and Neafsey, E.J. (1983). Rat medial frontal cortex: A visceral motor region with a direct projection to the solitary nucleus. *Brain Research*, 187: 245-249.
- Thatcher, R.W. and Kimble, D.P. (1966). Effect of amygdaloid lesions on retention of an avoidance response in overtrained and non-overtrained rats. *Psychonomic Science*, 6: 9-10.
- Thompson, R. (1974). Localization of the "maze memory system" in the white rat. *Physiological Psychology*, 2: 1-17.
- Thompson, R. (1982). Brain lesions impairing visual and spatial reversal learning in rats: Components of the "general learning system" of the rodent brain. *Physiological Psychology*, 10: 186-198.
- Thompson, R. (1983). Brain system and long-term memory. *Behavioral and Neural Biology*, 37: 1-45.

- Thompson, R., Gallardo, K., and Yu, J. (1984a). Thalamic mechanisms underlying acquisition of latch-box problems in the white rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 44: 105-120.
- Thompson, R., Gallardo, K., and Yu, J. (1984b). Cortical mechanisms underlying acquisition of latch-box problems in the white rat. *Physiology and Behavior*, 32: 809-817.
- Thompson, R., Huestis, P.W., Crinella, F.M., and Yu, J. (1986). The neuroanatomy of mental retardation in the white rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 10: 317-338.
- Thompson, R., Huestis, P.W., Crinella, F.M., and Yu, J. (1987). Further lesion studies on the neuroanatomy of mental retardation in the white rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11: 415-440.
- Thompson, R.F., Berger, T.W., and Madden IV, J. (1983). Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. *Annual Review of Neuroscience*, 6: 447-491.
- Thompson, R.F. and Donegan, N.H. (1986). The search for the engram. In: *Learning and Memory: A biological view*. J.L. Martinez and R.P. Kessner (Eds.). New York: Academic Press, 3-52.
- Thompson, R.F., Donegan, N.H., and Lavond, D.G. (1988). The psychobiology of learning and memory. In: *Stevens' Handbook of Experimental Psychology*. 2nd edn. R.C. Atkinson, R.J. Herrnstein, G. Lindzey, and R.D. Luce (Eds.). New York: John Wiley and Sons, 267-317.
- Thompson, R.F. and Tracy, A. (1995). Cerebellar localization of a memory trace. In: *Plasticity in the central nervous system: Learning and memory*. J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, and R.A. Prado-Alcalá (Eds.). New Jersey: Erlbaum, 107-127.
- Thorndike, E.L. (1938). A proof of the law of effect. *Science*, 77:173-175.
- Treichler, F.R. (1975). Two-stage frontal lesion influences upon severity of delayed-response deficit. *Behavioral Biology*, 13: 35-47.
- Truex, R.C., Carpenter, M.B., and Mosovich, A. (1971). *Neuroanatomia Humana*. 4a. ed. Libreria "El Ateneo" Editorial, Buenos Aires, Argentina.
- Tulving, E. (1972). In: *Organization of Memory*. E. Tulving and E. Donaldson (Eds.). Academic Press, 382-403.

- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40: 385-398.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6: 67-80.
- Turner, B.H. (1981). The cortical sequence and terminal distribution of sensory related afferents to the amygdaloid complex of the rat and monkey. In: *The Amygdaloid Complex*. Y. Ben-Ari (Ed.) Amsterdam:Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Ueki, A., Mieva, Ch., and Miyoshi, K. (1994). Impairment in the acquisition of passive and active avoidance learning task due to bilateral entorhinal cortex lesions. *Journal of Neurological Sciences*, 125: 14-21.
- Van der Kooy, D. and Carter, D.A. (1981). The organization of the efferent projections and striatal afferents of the entopeduncular nucleus and adjacent areas in the rat. *Brain Research*, 211(1): 15-36.
- Van der Kooy, D.L., Koda, L.Y., McGinty, J.F., Gerfen, C.R., and Bloom, F.E. (1984). The organization of projections from the cortex to amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 224: 1-24.
- Vanderwolf, C.H. (1987). Near-total loss of "learning" and "memory" as a result of combined cholinergic and serotonergic blockade in the rat. *Behavioural Brain Research*, 23: 43-57.
- Victor, M., Adams, R.D., and Collins, G.H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurological Disorders due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia: Davis. 2nd ed.
- Victor, M., Collins, G.H., and Adams, R.D. (1971). *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*. Philadelphia: F.A. Davis.
- Vincent, S.R. and Johansson, O. (1983). Striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities and NADPH-diaphorase activity: a light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 217: 264-270.
- Wang, J., Aigner, T., and Mishkin, M. (1990). Effects of neostriatal lesions on visual habit formation of rhesus monkeys. *Society of Neuroscience Abstracts*, 16: 617.

- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40: 385-398.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6: 67-80.
- Turner, B.H. (1981). The cortical sequence and terminal distribution of sensory related afferents to the amygdaloid complex of the rat and monkey. In: *The Amygdaloid Complex*. Y. Ben-Ari (Ed.) Amsterdam:Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Ueki, A., Mieva, Ch., and Miyoshi, K. (1994). Impairment in the acquisition of passive and active avoidance learning task due to bilateral entorhinal cortex lesions. *Journal of Neurological Sciences*, 125: 14-21.
- Van der Kooy, D. and Carter, D.A. (1981). The organization of the efferent projections and striatal afferents of the entopeduncular nucleus and adjacent areas in the rat. *Brain Research*, 211(1): 15-36.
- Van der Kooy, D.L., Koda, L.Y., McGinty, J.F., Gerfen, C.R., and Bloom, F.E. (1984). The organization of projections from the cortex to amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 224: 1-24.
- Vanderwolf, C.H. (1987). Near-total loss of "learning" and "memory" as a result of combined cholinergic and serotonergic blockade in the rat. *Behavioural Brain Research*, 23: 43-57.
- Victor, M., Adams, R.D., and Collins, G.H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurological Disorders due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia: Davis. 2nd ed.
- Victor, M., Collins, G.H., and Adams, R.D. (1971). *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*. Philadelphia: F.A. Davis.
- Vincent, S.R. and Johansson, O. (1983). Striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities and NADPH-diaphorase activity: a light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 217: 264-270.
- Wang, J., Aigner, T., and Mishkin, M. (1990). Effects of neostriatal lesions on visual habit formation of rhesus monkeys. *Society of Neuroscience Abstracts*, 16: 617.

- Warburton, D.M. (1975). *Brain, Behaviour and Drugs: Introduction to the Neurochemistry of Behaviour*. London: John Wiley & Sons.
- Warrington, E.K. and Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain*, 92: 885-896.
- Warrington, E.K. and Weiskrantz, L. (1970). Amnesic syndrome: consolidation or retrieval? *Nature*, 228: 628-630.
- Weil-Malherbe, H., Axelrod, J., and Tomchick, R. (1959). Blood-brain barrier for adrenalin. *Science*, 129: 1226-1228.
- Weinstock, M., Zavadil, A.P. III, and Kopin, I.J. (1979). Differential effects of d- and l-propranolol on dopamine turnover stimulated by oxotremorine in striatal and mesolimbic areas of rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 59: 187-193.
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49: 381-391.
- Werka, T., Skår, J., and Ursin, H. (1978). Exploration and avoidance in rats with lesions in amygdala and piriform cortex. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 92: 672-681.
- West, C.H., Jackson, J.C., and Benjamin, R.M. (1979). An autoradiographic study of subcortical forebrain projections from mediodorsal and adjacent midline thalamic nuclei in the rabbit. *Neuroscience*, 4: 1977-1988.
- Winocur, G. (1974). Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 86: 432-439.
- Winocur, G. (1985). The hippocampus and thalamus: Their roles in short- and long-term memory and the effects on interference. *Behavioural Brain Research*, 16: 135-152.
- Winocur, G. (1990). Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behavioural Brain Research*, 38: 145-154.
- Winocur, G. and Mills, J.A. (1970). The caudate nucleus and active avoidance: Reply to Kirkby. *Psychonomic Sciences*, 18: 270.
- Winocur, G., Oxbury, S., Roberts, R., Agnetti, V., and Davis, C. (1984). Amnesia in a patient with bilateral lesions to the thalamus. *Neuropsychologia*, 22: 122-143.

- Witter, M.P., Groenewegen, H.J., Lopes da Silva, F.H., and Lohman, A.H.M. (1989). Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Progress in Neurobiology*, 33: 161-253.
- Wolfman, C., Da Cunha, C., Jerusalinsky, D., Levi de Stein, M., Viola, H., Izquierdo, I., and Medina, J.H. (1991). Habituation and inhibitory avoidance training alter brain regional levels of benzodiazepine-like molecules and are affected by intracerebral flumazenil microinjection. *Brain Research*, 548: 74-80.
- Wolfman, C., Fin. C., Dias, M., Bianchin, M. Da Silva, R.C., Schmitz, P.K., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (1994). Intrahippocampal or intra-amygdala infusion of KN62, a specific inhibitor of calcium/calmoduline-dependent protein kinase II, causes retrograde amnesia in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 61: 203-205.
- Xu, M., Mizobe, F., Yamamoto, T., and Kato, T. (1989). Differential effects of M1- and M2-muscarinic drugs on striatal dopamine release and metabolism in freely moving rats. *Brain Research*, 495: 232-242.
- Yajeya, J., Patino. A., Riobos, A.S., Criado, J.M., and De La Fuente, J. (1990). Unitary activity in the basolateral nucleus of amygdala in rats during an emotional conditioning response test. *Journal of Neuroscience* (suppl. 3), 148:, Abstract 2284.
- Yajeya, J., Patino. A., Riobos, A.S., Criado, J.M., and De La Fuente, A. (1991). Passive avoidance conditioning and unitary activity in the basolateral amygdaloid nucleus of the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 141: 549-553.
- Yelnik, J., Francois, C., Percheron, G., and Heyner, S. (1987). Golgi study of the primate substantia nigra. I. Quantitative morphology and typology of nigral neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 265: 455-472.
- Yu, J., Thompson, R., Huestis, P.W., Bjelajac, V.M., and Crinella, F.M. (1989). Learning ability in young rats with single and double lesions to the "General Learning System". *Physiology and Behavior*, 45: 133-144.
- Zarbin, M. A., Innis, R.B., Wamsley, J.K., Snyder, S.H., and Kuhar, M.J. (1983). Autoradiographic localization of cholecystokinin receptors in rodent brain. *Journal of Neuroscience*, 3: 877-906.
- Zhang, S., McGaugh, J.L., Juler, R.G., and Introini-Collison, I.B., (1987). Naloxone and [Met5]-enkephalin effects on retention: attenuation by adrenal denervation. *European Journal of Pharmacology*, 138: 37-44.

- Zola-Morgan, S. and Squire, L.R. (1985). Amnesia in monkeys following lesions of the mediodorsal nucleus of the thalamus. *Annals of Neurology*, 17: 558-564.
- Zola-Morgan, S. and Squire, L.R. (1990). The primate hippocampal formation: Evidence for a time-limited role in memory storage. *Science*, 250: 288-290.
- Zola-Morgan, S. and Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 547-563.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R., Amaral, D.G., and Suzuki, W.A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience*, 9: 4355-4370.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R., Clower, R.P., and Rempel, N.L. (1993). Damage to the perirhinal cortex but not the amygdala exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 13: 251-265.



## APÉNDICE

### ESTUDIOS EXPERIMENTALES Y CLÍNICOS EN MODELOS DE MEMORIA DE CORTO Y DE LARGO PLAZO.

En las últimas décadas ha aumentado considerablemente el número de investigaciones concernientes a uno de los problemas neurocientíficos más interesantes, relacionados a la plasticidad del Sistema Nervioso. Actualmente se acepta que además de los mecanismos adaptativos adquiridos gradualmente durante millones de años de evolución, el cerebro también puede cambiar en función de los eventos que ocurren durante la vida. Esta capacidad de modificarse la función cerebral a través de la experiencia confiere a los organismos la capacidad de aprender, memorizar y extinguir u olvidar.

Aunque los términos aprendizaje y memoria se utilizan comúnmente de manera indiscriminada, los estudios psicofisiológicos más modernos señalan que cada término implica diferentes procesos. Memoria, en su acepción más amplia se refiere a la capacidad de los organismos vivientes para adquirir, retener y usar la información o el conocimiento. El término está estrechamente relacionado al aprendizaje, pero los dos difieren primariamente en que el término aprendizaje es aplicado a situaciones donde el enfoque es sobre el primer estadio de la memoria, la adquisición de información, mientras que la memoria se refiere al proceso total o tiende a ser usado el término en situaciones donde el interés se sitúa en la retención y uso de la información adquirida. Más específicamente, el aprendizaje se refiere a la adquisición de nuevas conductas y habilidades relativamente estables, mientras que la memoria implica la retención del conocimiento adquirido en intervalos cortos o largos. Varias disciplinas científicas (psicología, medicina y neurociencias) estudian diferentes aspectos del aprendizaje y la memoria desde diferentes puntos de vista (Tulving, 1987; Sherry y Schacter, 1987).

La utilización del término sistemas de memoria se refiere a una interacción entre los mecanismos de adquisición, retención y recuperación que están caracterizados por ciertas reglas de operación y los sistemas múltiples de memoria se refieren a que dos o más sistemas están caracterizados por reglas fundamentalmente diferentes de operación (Sherry y Schacter, 1987).

A través del estudio del aprendizaje y la memoria también se han definido los términos estructura y función. Una función es la transformación de una señal entrante en una señal saliente. Una estructura es el componente que conlleva esa función. En un experimento se puede iniciar con una función determinada para encontrar las estructuras que participan en esta función o se puede iniciar con una estructura dada y encontrar las funciones que son mediadas por esta estructura en particular (Olton, 1986). Las funciones cerebrales, específicamente de memoria, pueden ser analizadas a través de muchas estructuras diferentes y una estructura puede ser un componente

celular (axones, espinas), neuroquímico (enzimas, neurotransmisores), molecular ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) o estructura neuroanatómica (el caudo-putamen, la amígdala, la sustancia negra, la corteza). Las funciones psicológicas también pueden ser analizadas a lo largo de diferentes dimensiones. Estas incluyen el tipo de información (visual, verbal), los estadios de procesamiento (percepción, almacenamiento), los tipos de asociaciones formadas (fonémica, semántica) y las acciones conductuales requeridas (aproximación, evitación) (Olton, 1986). Estas funciones neuropsicológicas de la memoria se han investigado extensamente mediante diferentes procedimientos de condicionamiento.

Desde el punto de vista neuroconductual y neuropsicológico se ha usado una extensa variedad de tareas para medir el aprendizaje y la memoria en animales experimentales, de las cuales se hará una breve descripción (Decker y McGaugh, 1991).

**EVITACIÓN ACTIVA:** Los animales aprenden a evitar la administración predecible de un estímulo nocivo tal como un choque eléctrico a través de una respuesta motora, ya sea escapando al compartimiento de seguridad o presionando una palanca.

**EVITACIÓN INHIBITORIA.** Los animales aprenden a inhibir una conducta altamente probable que es pareada con un estímulo nocivo.

**LABERINTO DE BRAZOS RADIALES:** Un laberinto con muchos brazos que se extienden radialmente desde una plataforma central cebada con comida al final de cada brazo donde los animales deben recordar la comida ubicada en las terminales de los brazos sin volver a los brazos visitados previamente durante la sesión de adquisición.

**LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS:** El laberinto consiste de un estanque de agua en la cual se ubica una plataforma de escape sumergida, la cual está localizada justamente por debajo de la superficie del agua. La posición de la plataforma se conserva constante a través de los ensayos, permitiendo que el animal aprenda a navegar hacia ella usando claves espaciales en el medio ambiente.

**IGUALACIÓN A LA MUESTRA:** Esta tarea involucra típicamente una fase de estudio en la cual el estímulo es presentado por un período de tiempo discreto y una fase posterior de prueba en la cual el estímulo es presentado junto a otros estímulos. Durante la fase de prueba el animal es recompensado por responder al estímulo que había sido presentado durante la fase de estudio.

**NO IGUALACIÓN A LA MUESTRA:** Es similar al pareamiento a la muestra, pero el animal es reforzado por responder al estímulo novedoso.

## HIPÓTESIS PSICOFISIOLÓGICAS SOBRE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA:

Una de las ideas más productivas y extensamente aceptadas relacionadas con la memoria es la hipótesis de que existen dos formas de almacenamiento de la memoria: la memoria de corto plazo (MCP) y la memoria de largo plazo (MLP) (James, 1890; Glanzer y Cunitz, 1966; Atkinson y Shiffrin, 1968).

La estimulación eléctrica de algunas estructuras cerebrales aplicada varios minutos después del entrenamiento es menos efectiva en interferir con la memoria. Esas observaciones han sido usadas como evidencias primarias para apoyar la hipótesis de la consolidación de la memoria (McGaugh, 1966). De acuerdo con esta hipótesis el procesamiento inicial de la memoria o el trazo de memoria por sí mismo es lábil y está sujeto a la interferencia y el rápido decaimiento. Esta forma de memoria se conoce como memoria de corto plazo y se refiere a un sistema que retiene información temporalmente en un estado especial mientras está siendo incorporada o transferida a un almacén más estable, potencialmente permanente de memoria de largo plazo. Este concepto de memoria de corto plazo es similar al que los neurólogos denominan memoria inmediata. Sin embargo, entre los psicólogos la memoria de corto plazo ha sido visualizada en formas diferentes (Squire, 1987).

La naturaleza evolutiva de las teorías de la consolidación de la memoria está sujeta a considerables debates, fluctuando desde los modelos seriales simples en la cual la memoria es directamente transferida desde la memoria de corto plazo a una memoria de largo plazo (Hebb, 1949; McGaugh, 1966) hasta los modelos en paralelo que plantean que la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo son activadas en paralelo (Kesner, 1973). Un planteamiento más reciente (Gold y McGaugh, 1975) sugiere que puede ser solamente un sistema de memoria con la fortaleza, estabilidad y duración de memorias específicas modulado por niveles de activación en el sistema nervioso central. Independientemente del modelo cada uno predice que las memorias son consolidadas con el transcurso del tiempo desde un trazo inicialmente lábil hasta uno de largo plazo relativamente estable. Ellos también predicen que los tratamientos experimentales, (tales como la estimulación eléctrica y químico-farmacológica) que alteran la memoria cuando son aplicados a ciertas estructuras cerebrales inmediatamente después del aprendizaje podrían ser menos efectivos con el paso del tiempo, ya que este contribuye a la consolidación del trazo de memoria. Basados en este marco de referencia es que muchos teóricos interpretan sus estudios de amnesia experimental. Sin embargo, debe considerarse que otros autores (DeVietti y Kirkpatrick, 1976) han brindado apoyo a la hipótesis de la recuperación para reconsiderar los ejemplos de amnesia experimental. De acuerdo a los teóricos de la recuperación, la amnesia resulta de la interferencia con procesos específicos necesarios para recuperar la memoria, no de la interferencia con el proceso de consolidación. Hasta el presente ningún paradigma experimental propuesto ha sido capaz de resolver este problema (Berman, 1986; ver Martínez y Kesner, 1986).

La primera proposición de que la memoria podría no ser unitaria fue hecha en los inicios de 1940 por Hebb (1949), quien especulaba sobre la posibilidad de que la memoria correspondía a un trazo temporal basado en circuitos eléctricos reverberantes dentro del cerebro, acoplado con un sistema de memoria más durable basado en cambios neuronales.

Uno de los argumentos más fuertes a favor de dos sistemas de memoria se obtiene del estudio de pacientes amnésicos. Es extensamente conocido que los pacientes que presentan el síndrome alcohólico de Korsakoff manifiestan un severo deterioro en la memoria de largo plazo, pero normalmente conservan la memoria inmediata. Paralelo a estos hallazgos clínicos, un estudio de un caso particularmente dramático fue publicado por Scoville y Milner (1957) y Corkin (1984): El paciente H.M. quien fue sometido a una neurocirugía que involucraba la resección bilateral del lóbulo temporal medial en un intento para aliviar la epilepsia intratable. La operación involucraba la destrucción bilateral de dos tercios del hipocampo y giro hipocampal, como también el uncus y la amígdala, pero dejando intacta la neocorteza lateral. La memoria de largo plazo remota estaba conservada, pero su capacidad para adquirir nuevos aprendizajes a largo plazo se encontraba deteriorada, aunque su memoria inmediata permanecía normal (Squire, 1987). Estos ejemplos constituyen casos clínicos que indican que existe un proceso serial (MCP a MLP) en la consolidación de la memoria.

Shallice y Warrington en 1970, reportaron un paciente con un déficit exactamente contrario que apoya un modelo en paralelo entre la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo. Este paciente sufría de una lesión en la región perisilviana del hemisferio izquierdo, la cual lo dejó con un déficit muy específico en la retención de corto plazo del material verbal expresado oralmente. Si al paciente se le decía que repitiera en orden inverso una secuencia de números o palabras su retención fue de dos elementos cuando la ejecución normalmente observada es de seis o siete. Su capacidad para el aprendizaje de largo plazo de listas de palabras, sin embargo, no estaba alterada, sugiriendo nuevamente una disociación entre los sistemas de memoria involucrados en la memoria inmediata y en el aprendizaje de largo plazo. Tales pacientes caen extensamente en el síndrome neuropsicológico clásico de "afasia de conducción".

Una segunda fuente de evidencias que apoya dos sistemas de memoria se obtuvo a través de la observación de que ciertos exámenes neuropsicológicos en sujetos sanos parecían tener dos componentes separados funcionalmente. Una memoria de corto plazo que parecía ser frágil y capaz de permanecer muy pocos segundos. La memoria de largo plazo, sin embargo, era más duradera. Las pruebas de laboratorio consistían en recuerdos libres en la cual a los sujetos se les presentaba una serie de palabras no relacionadas y se les decía que recordaran las que pudiesen en cualquier orden. Los resultados demuestran que los sujetos recuerdan las primeras palabras (efecto de primacia), las del medio pobremente y las últimas de manera

excelente (efecto de recencia). Este efecto de recencia es una prueba muy frágil porque si el sujeto es distraído por muy pocos segundos y se le permite recordar, este efecto desaparece manteniendo una pobre ejecución casi igual a la esperada para el recuerdo de los elementos a la mitad de la prueba. Una interpretación de este resultado sugiere que el efecto de recencia está basado en elementos mantenidos en algún almacén temporal de la memoria de corto plazo. Evidencias adicionales obtenidas de los experimentos realizados demuestran que muchas variables que influyen en el aprendizaje de largo plazo logran afectar el aprendizaje de elementos iniciales, sin tener efecto sobre el fenómeno de recencia (Glanzer, 1972).

Desde el punto de vista de los teóricos de la recuperación, este experimento constituye un ejemplo de que la amnesia experimental resultaría de la interferencia con procesos específicos necesarios para recuperar la memoria, no de la interferencia en el proceso de consolidación (Martínez y Kesner, 1986).

Las pruebas de recuerdo libre en pacientes amnésicos y los que presentan deficiencia de memoria de corto plazo señalan que la dicotomía puede predecir que los pacientes amnésicos muestran muy pobre ejecución en los elementos iniciales, pero sin afectarse el efecto de recencia, mientras que los deficientes en memoria de corto plazo presentan el efecto opuesto (presentan el efecto de primacía y ausencia del efecto de recencia) (Baddeley, 1988).

Entre otros modelos propuestos el más influyente fue probablemente el de Atkinson y Shiffrin (1968) conocido como el "modelo modal". El modelo supone tres sistemas de memoria. El primero se denomina "memoria sensorial" e involucra una serie de sistemas amortiguadores que operan en paralelo. Se plantea que la información va a un almacén de corto plazo, de capacidad limitada, el cual actúa como memoria de trabajo manipulando la información y controlando su retroalimentación hacia el tercer componente, un almacenamiento de largo plazo.

Baddeley y Hitch (1974), sugieren posteriormente que el concepto de sistemas de almacenamiento unitario de corto plazo debe ser abandonado por el concepto de memoria de trabajo de múltiples componentes. El término memoria de trabajo se refiere al aspecto activo de la memoria de corto plazo, la cual provee la base para el despliegue atencional, de la acción, cognición, percepción integrada y dirigida y operaciones lógicas y lingüísticas. El modelo basado en sistemas computacionales comprende "un sistema de control atencional" central, apoyado por dos sistemas subordinados, uno de los cuales es el asa articuladora, responsable para la retención activa de la información basada en el habla, mientras que el "esquema viso-espacial" es capaz de situar y manipular las imágenes visuales.

Desde el punto de vista experimental algunos investigadores han propuesto un estadio de término intermedio en la formación de la memoria y un almacén de memoria de término intermedio. No se podría asegurar quien fue el primero en usar este término, pero McGaugh (1966, 1968) lo empleo en los años próximos a 1960 y llegó a ser

discutido por neurocientíficos del área. Las evidencias de que existen por lo menos tres almacenes sucesivos de memoria se han obtenido de muchas fuentes. Por ejemplo, Gibbs y Ng (1979) en experimentos con pollos entrenados en un condicionamiento de evitación de picoteo en un ensayo reportaron que diferentes agentes amnésicos, administrados inmediatamente antes o después del entrenamiento, causaban alteraciones de la memoria a diferentes tiempos. Estos resultados sostienen la evidencia de que diferentes categorías de agentes amnésicos controlan la formación de la memoria de corto plazo memoria intermedia y memoria de largo plazo respectivamente (Rosenzweig et al., 1993).

También se ha reportado que evitando la formación de un estadio se inhibe la formación del siguiente estadio (Gibbs y Ng, 1984). Esos resultados apoyan el concepto de que existen estadios en la formación de la memoria y también la dependencia serial entre los estadios sucesivos. Frieder y Alweis (1978, 1982) en investigaciones realizadas en ratas encontraron evidencias para tres trazos sucesivos de memoria y en la última investigación reportaron cuatro trazos. Esos trazos no fueron dependientes secuencialmente ya que el déficit en un trazo no alteró los trazos posteriores (paralelismo).

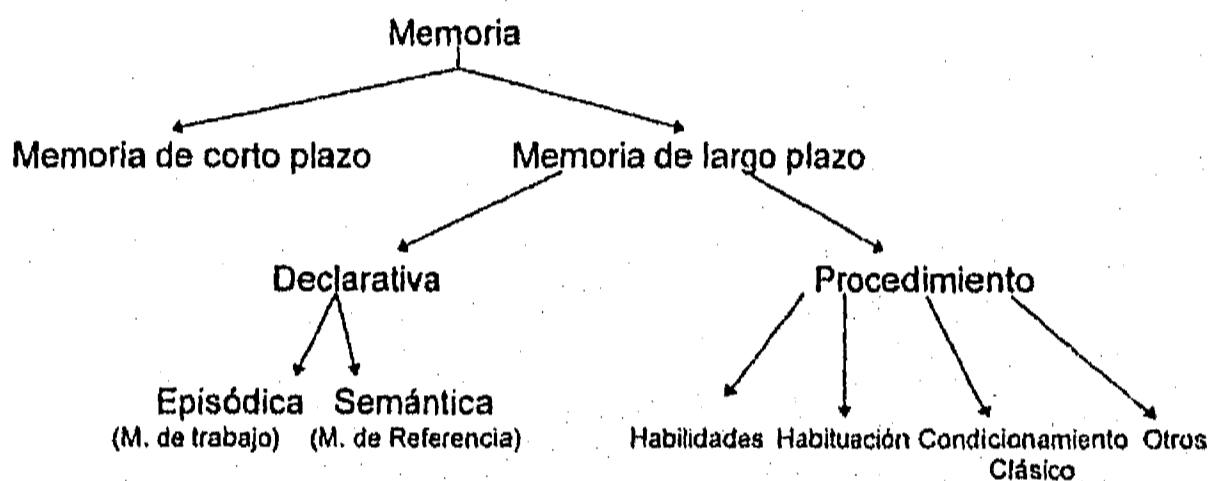
#### CLASIFICACIÓN DE LA MEMORIA DE LARGO PLAZO:

La evidencia neuropsicológica también ha sugerido la necesidad de una división adicional de la memoria de largo plazo, porque en pacientes amnésicos se ha demostrado la existencia de aprendizajes normales en tareas que van desde el condicionamiento clásico a través del aprendizaje perceptual hasta la resolución de problemas intelectuales complejos (Warrington y Weiskrantz, 1970).

De acuerdo a los datos clínicos se acepta que hay necesidad de dividir la memoria de largo plazo (Squire, 1986) (Figura 18). Una de las subdivisiones involucra tener conciencia de la información adquirida recientemente y se le ha denominado por algunos investigadores "memoria declarativa". Esta parece estar seriamente afectada en pacientes amnésicos, debido posiblemente al daño en alguna parte dentro de un sistema relacionado con el lóbulo temporal, sistema límbico y corteza frontal (Squire y Zola-Morgan, 1988). El tipo de aprendizaje que parece estar intacto en pacientes amnésicos se denomina "memoria de procedimiento" y refleja la adquisición de habilidades, ya que la ejecución puede mejorar normalmente sin ninguna participación de aprendizajes previos. El aprendizaje no declarativo se refiere a un conjunto de habilidades de aprendizaje implícitas y múltiples vías en paralelo con cambios sinápticos en diferentes puntos del circuito que pueden regular diferentes aspectos de la respuesta aprendida. Mientras que la memoria no declarativa aparece tanto en vertebrados e invertebrados, la memoria declarativa puede estar bien desarrollada particularmente en el cerebro de los vertebrados y únicamente depende de estructuras diencefálicas y límbicas (Morris, Kandel y Squire, 1988). Tulving (1972) ha propuesto

una subdivisión de la memoria de largo plazo en semántica y episódica. La memoria semántica refleja el conocimiento general del mundo y la memoria episódica corresponde al almacenamiento de información acerca de los eventos experimentados personalmente. Su clasificación conserva la memoria de procedimiento. En otras clasificaciones se han señalado como memoria de trabajo, la cual permite al animal recordar información que es útil para una sola sesión experimental, pero no para sesiones posteriores; mientras que la memoria de referencia es definida como el mantenimiento de la información que se sigue utilizando en muchas sesiones (Ohno et al., 1993)

Resumiendo, la memoria declarativa y la memoria de procedimiento constituyen dos sistemas en paralelo y la memoria declarativa está representada por subdivisiones en paralelo de memoria semántica y episódica (Squire, 1987).



**Figura 18 : Probable clasificación de la memoria (adaptado de Squire, 1986)**

Otras pruebas de laboratorio han presentado una lista de alteraciones cognitivas que se observan en los pacientes con síndrome de Korsakoff que no están asociados a la amnesia. De esta forma el déficit de memoria se acompaña algunas veces por desórdenes que influyen sobre la aparición del cuadro amnésico pero que pueden estar disociados del mismo (Squire y Zola-Morgan, 1988).

#### MECANISMOS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN NEUROCONDUCTUAL EN MODELOS DE MEMORIA DE CORTO Y/O DE LARGO PLAZO.

La memoria de largo plazo no es consolidada en el momento en que la nueva información es adquirida. La hipótesis de que el trazo de memoria se consolida con el paso del tiempo fue propuesta originalmente por Muller y Pilzecker (1900). La hipótesis

memoria de largo plazo son producidos por la actividad de trazos temporales o de memoria de corto plazo la cual da las posibles bases del mecanismo de consolidación de la memoria de largo plazo.

Recientemente el trabajo de los neurocientíficos interesados en el estudio de las bases psicofisiológicas de la memoria está centrado en la búsqueda del engrama, término que puede ser definido como el conjunto de cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada (Squire, 1987). Esta línea de investigación se ha dirigido a la búsqueda de las bases morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, celulares y moleculares que generan el sustrato cerebral para las funciones psicofisiológicas de la memoria.

#### MORFOLOGÍA Y FISIOLÓGIA:

La búsqueda del engrama ha originado dos grandes líneas de investigación: la primera pretende descubrir los mecanismos fisiológicos de los que depende el almacenamiento de la información, mientras que la segunda implica la determinación de las estructuras cerebrales involucradas en dicho almacenamiento (Ramón y Cajal, 1911; Kandel, 1976; Lashley, 1929; Hebb, 1949; Konorski, 1948; Eccles, 1953; Rosenzweig, 1979).

Con respecto a las posibles mecanismos fisiológicos y estructuras cerebrales involucradas en el establecimiento de la memoria, se presentarán algunos casos que ejemplifican los avances que han dirigido la investigación actual en esta área.

Estudios realizados con ratas criadas en condiciones de estimulación ambiental enriquecida, muestran un incremento en el peso y grosor de la corteza, en el tamaño del soma neuronal, en el número y longitud de las dendritas y en el diámetro de las terminaciones sinápticas. Este tipo de cambio morfológico también se observa en animales que han sido sometidos a situaciones formales de aprendizaje (Rosenzweig, 1979; Doubell y Stewart, 1993). Los modelos de plasticidad neuronal en mamíferos señalan diferencias en la densidad sináptica después de manipulaciones experimentales del ambiente en la cual se habían mantenido los animales (Gabbott y Stewart, 1987). También se ha encontrado que el aumento aparente en el número de sinapsis desaparece ya sea por eliminación sináptica o debido a cambios en el volumen de la neuropila. Los cambios en el volumen de la neuropila podrían ocurrir por alteraciones en el tamaño de las células gliales y/o el volumen del capilar como ha sido reportado en la corteza de ratas criadas en ambientes enriquecidos vs empobrecidos (Greenough et al., 1990, 1991).

A través de la plasticidad sináptica (Konorski, 1948) se ha descrito una variedad de fenómenos con diferentes cursos temporales, tales como la facilitación, potenciación postetánica y potenciación de largo plazo. Tales estadíos de cambios sinápticos llevan



finalmente a modificaciones sinápticas estables las cuales subyacen a la memoria de largo plazo. Sin embargo, se han presentado confusiones cuando se tiende a asumir que los estadios de cambios sinápticos deben reflejar el nivel conductual. El análisis de la memoria desde una perspectiva neurobiológica está centrado a nivel de células y sinapsis, mientras que en la neuropsicología y sistemas neurales los conceptos memoria de corto plazo y memoria de largo plazo se refiere a como funcionan los sistemas cerebrales y no a la secuencia de eventos en las sinapsis individuales (Squire, 1987).

Desde el punto de vista morfológico, los psicólogos experimentales destacan que los hallazgos del paciente H.M. brindan la mejor evidencia para la distinción entre la memoria de corto plazo y la memoria de largo plazo (Atkinson y Shiffrin, 1968) por la evidencia anatómica de que la región temporal medial y otras regiones cerebrales dañadas juegan un papel predominante en el cuadro amnésico. La misma distinción entre memoria de corto plazo y memoria de largo plazo ha podido ser demostrada en otras especies de mamíferos. En un laberinto radial, donde los brazos proyectan desde el centro de la plataforma, las ratas visitaron primero los ocho brazos de la secuencia establecida por el experimentador. Posteriormente probaron la capacidad de recordar cual de los dos brazos del laberinto habían visitado inicialmente (1 vs 2, 4 vs 5 y 7 vs 8) (Kesner y Novak, 1982). Las ratas normales mostraron una curva de posición serial pronunciada que incluye tanto el efecto de primacía y el efecto de recencia. En cambio, las lesiones bilaterales del hipocampo eliminaron el efecto de primacía, pero no el de recencia. Cuando las visitas a los ocho brazos estuvieron separadas de las pruebas de elección por un intervalo de 10 minutos, las ratas con lesiones hipocámpales perdieron el efecto de recencia. Esos hallazgos reproducían exactamente la disociación de la memoria de corto plazo de la memoria de largo plazo encontrada en el paciente H.M. y otros pacientes amnésicos (Kesner y Novak, 1982).

Recientemente se han dado contribuciones importantes en las distinciones de las categorías de memoria declarativa y no declarativa (Cohen, 1984; Tulving, 1985). También se postula que subyacen a cada una diferentes sistemas cerebrales (Zola-Morgan y Squire, 1993). El enfoque anatómico que describe las regiones cerebrales cuyo daño interfiere con la memoria declarativa, señala la participación del lóbulo temporal medial, el diencefalo y el cerebro anterior basal (Squire, 1987). El trabajo realizado con monos y la información obtenida de pacientes relacionados con los procesos de memoria, han identificado las estructuras del lóbulo temporal medial describiendo la participación del hipocampo (incluyendo el giro dentado y el complejo subicular) y las áreas corticales adyacentes que están relacionadas con el hipocampo, especialmente las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocámpal (Squire y Zola-Morgan, 1991). La tarea más comúnmente usada en monos, de no igualamiento a la muestra en un solo ensayo (Mishkin y Delacour, 1975), se considera muy sensible a la amnesia humana. Los estudios realizados mediante esta tarea (Oveerman et al., 1990) demuestran claramente que las lesiones del lóbulo temporal medial alteran la ejecución a intervalos largos pero no a intervalos cortos.

Se han realizado estudios en monos a los que se les ha lesionado una gran porción del lóbulo temporal medial, muy parecido al daño en el paciente amnésico. Los resultados encontrados con esta lesión denominada H<sup>+</sup>A<sup>+</sup> donde "H" se refiere al hipocampo, "A", a la amígdala, y + a las regiones corticales adyacentes al hipocampo y la amígdala (Squire y Zola-Morgan, 1988) indican que el déficit más severo en la memoria asociado con las lesiones H<sup>+</sup>A<sup>+</sup> cuando se comparan con las lesiones H<sup>+</sup>, resulta del daño cortical, no del daño a la amígdala. Un hallazgo importante viene de los estudios en los cuales la amígdala fue dañada separadamente (lesión A) y la corteza adyacente fue conservada. Los monos con lesión A ejecutaron normalmente como sus respectivos controles en cuatro tareas diferentes de memoria incluyendo el no igualamiento a la muestra. Adicionalmente a la lesión H<sup>+</sup> incluyendo la amígdala (lesión H<sup>+</sup>A), no aumentó el deterioro de la memoria asociada con lesiones H<sup>+</sup> en ninguna de las tareas. Otros estudios realizados en monos con lesiones de la formación hipocampal y corteza adyacente (lesión H<sup>+</sup>) revelaron un déficit selectivo en la memoria de largo plazo en ausencia de un déficit detectable de la memoria de corto plazo o la percepción en una tarea de no igualamiento a la muestra (Alvarez, Zola-Morgan y Squire, 1994). Estas evidencias también han sido reportadas en muchos estudios realizados en roedores (Squire, 1992). Todos estos hallazgos han enfocado su atención sobre la corteza adyacente a la amígdala, por ejemplo, las cortezas perirrinial y entorrinal. La evidencia neuroanatómica ha demostrado que las cortezas perirrinial y parahipocampal adyacente proveen cerca de 2/3 de las entradas a la corteza entorrinal (Insausti et al., 1987). A su vez la corteza entorrinal es la mayor fuente de proyecciones al hipocampo y al giro dentado y ésta es la razón por la cual se propone que las cortezas perirrinial y parahipocampal podrían afectar la memoria de largo plazo, tanto en las modalidades táctiles y visuales (Suzuki et al., 1993).

Experimentos con ratas y monos sugieren que la amígdala es importante para otras categorías de memoria, incluyendo el desarrollo del condicionamiento al miedo y otras formas de memoria afectiva en la cual la carga de un estímulo neutral es fuertemente afectada por la experiencia (Davis, 1986).

Aunque no se ha aceptado que el daño diencefálico medial sea suficiente para causar amnesia, las estructuras y conexiones que deben ser dañadas para causar déficits de memoria aún no han sido identificadas. Las dos estructuras más frecuentemente implicadas han sido los núcleos mamilares y el núcleo talámico dorsomedial (Vickroy et al., 1989). La idea de que los núcleos mamilares procesan información mnémica se origina en los hallazgos de que ellos se encuentran dañados en el síndrome alcohólico de Korsakoff. Los hallazgos neuropatológicos del síndrome de Korsakoff han llevado al planteamiento de que el daño al núcleo dorsomedial talámico por sí mismo es crítico, ya sea solo (Vickroy et al., 1989) o en combinación con los núcleos mamilares (Butters, 1984).

Estudios recientes de amnesia experimental son consistentes con los hallazgos de amnesia humana, demostrando la importancia del tálamo medial para producir pérdida de la memoria, especialmente el daño en la lámina medular interna. Lesiones

en la lámina medular interna se podría esperar que desconectara o dañara muchos núcleos talámicos, incluyendo los núcleos intralaminares y núcleos talámicos dorsomediales. Evidencias en ratas y monos sugieren que el núcleo talámico dorsomedial puede ser una estructura importante (Mair et al., 1991; Zola-Morgan y Squire, 1985).

Algunos pacientes con ruptura de aneurismas de la arteria comunicante anterior presentan déficits persistentes de la memoria junto con cambios de personalidad. El daño crítico involucra el cerebro anterior basal (Phillips et al., 1987). El cerebro anterior basal es la fuente primaria de inervación colinérgica de la corteza. Esta incluye el núcleo septal medial y la banda diagonal de Broca, la cual proyecta a la formación hipocampal principalmente a través del fornix y el núcleo basal, el cual proyecta extensamente a las cortezas temporal, parietal y frontal (Mesulam et al., 1983). La idea de que el daño al cerebro anterior basal y el daño de las neuronas colinérgicas pueden alterar la memoria, tiene apoyo adicional en los reportes de pacientes con enfermedad de Alzheimer, quienes presentan disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa en la corteza y el hipocampo y un número marcadamente reducido de células en el cerebro anterior basal (Coyle et al., 1983). Las grandes conexiones anatómicas entre el cerebro anterior basal y el lóbulo temporal medial sugieren que las consecuencias del daño del cerebro anterior basal en monos y humanos, incluyendo pacientes con enfermedad de Alzheimer, resulta de la alteración del procesamiento de la información en el hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal medial (Squire, 1987).

En resumen, el trabajo con ratas, monos y humanos indican que las formulaciones unitarias de las funciones del cerebro anterior basal no son apropiadas. El núcleo basal parece estar más involucrado en procesos atencionales que en funciones de memoria, contraria a la participación del área septal medial y la banda diagonal de Broca, quizás por las fuertes conexiones anatómicas incluyendo conexiones colinérgicas a la formación hipocampal (Zola-Morgan y Squire, 1993 ).

Interpretaciones experimentales recientes también han propuesto que el lóbulo temporal medial y el tálamo medial trabajan conjuntamente para el establecimiento de la memoria de largo plazo y que las proyecciones al lóbulo frontal proveen una ruta por la cual los recuerdos pueden ser dirigidos a la acción. El lóbulo frontal es importante en guiar la conducta en el momento de la codificación y recuperación, especialmente cuando la información debe ser organizada y retenida en forma temporal como memoria de corto plazo (Goldman-Rakic, 1987).

#### **SISTEMAS CEREBRALES Y MEMORIA:**

Muchos estudios también han planteado la evidencia sobre la participación de sistemas cerebrales en la adquisición, retención y recuperación de la memoria basada

en múltiples estructuras. Las estructuras del lóbulo temporal medial y el tálamo medial son componentes de un sistema de memoria que es esencial para la formación de la memoria declarativa de largo plazo. La memoria depende de este sistema únicamente por un período limitado de tiempo después del aprendizaje. Esta conclusión descansa parcialmente en los hallazgos de que la memoria remota a menudo se conserva completamente intacta en el paciente amnésico (Squire et al., 1989) y sobre el hallazgo de los gradientes temporales de amnesia retrógrada en los estudios prospectivos de lesiones en monos (Zola-Morgan y Squire, 1990) y en ratas (Kim y Fanselow, 1992; Winocur, 1990). Se ha postulado que el lóbulo temporal medial y las estructuras talámicas mediales no constituyen el almacenamiento permanente de la memoria. Este sistema es requerido en el momento del aprendizaje y durante un período posterior, mientras que ocurre un desarrollo lento de la memoria más permanente posiblemente en neocorteza (Squire, 1992). La memoria de corto plazo es independiente de esas estructuras cerebrales y está completamente conservada en la amnesia (Cave y Squire, 1992). Los hábitos, habilidades, habituación y algunas formas de condicionamiento son también independientes del lóbulo temporal medial y del tálamo medial. Mientras que la memoria declarativa depende de la interacción entre la neocorteza y esas estructuras, muchas habilidades y hábitos dependen de la neocorteza y el neocórtex (Packard et al., 1989; Wang et al., 1990).

#### CONDICIONAMIENTO Y PLASTICIDAD NEURONAL: EVIDENCIAS MORFOFISIOLÓGICAS.

El condicionamiento de prevención pasiva (evitación inhibitoria), que se ha usado desde hace muchos años para estudiar los mecanismos del aprendizaje y la memoria ha demostrado que en los pollos jóvenes se producen alteraciones morfológicas, bioquímicas y fisiológicas en muchos núcleos del cerebro anterior basal (Rose, 1986) particularmente el lóbulo paraolfatorio (región homóloga de los ganglios basales y el núcleo accumbens de los mamíferos) (Stewart, Csillag y Rose, 1987) y el hiperestriado ventral medial e intermedio (región homóloga a la neocorteza del mamífero) (Bradley y Galal, 1987; Patel y Stewart, 1988). Los cambios plásticos más marcados en la morfología del lóbulo paraolfatorio después de un condicionamiento de evitación inhibitoria está dado por un aumento en la densidad sináptica 24 horas después del entrenamiento (Stewart, Csillag y Rose, 1987; Hunter y Stewart, 1993). Este núcleo parece estar involucrado en el almacenamiento de la memoria de largo plazo, ya que las lesiones del lóbulo paraolfatorio, producidas por lo menos una hora después del entrenamiento causan amnesia (Gilbert, Patterson y Rose, 1991).

Davies y Lowndes (1994) también han señalado que se presentan déficits en un aprendizaje de evitación inhibitoria después de las lesiones del arquiestriado (región homóloga a la amígdala de los mamíferos). El arquiestriado puede por consiguiente estar involucrado en la formación de la memoria asociado a la organización de la conducta de evitación relacionada a la tarea o podría formar parte de un circuito relacionado con las regiones del prosencéfalo previamente implicadas en la tarea de

evitación inhibitoria (el lóbulo paraolfatorio y el hiperestriado ventral medial e intermedio).

Se ha propuesto que a las 24 horas el trazo de memoria ha entrado en una fase de memoria de largo plazo, porque se ha reportado que esta fase se inicia rápidamente a los 45 minutos después del entrenamiento (Stewart, 1991). Estas observaciones pueden explicar porqué hay un aparente retardo en la plasticidad observada en el lóbulo paraolfatorio. Una posible interpretación es que el lóbulo paraolfatorio no esté involucrado en la formación de la memoria de corto plazo, pero sí estaría participando en la memoria de largo plazo. Gilbert et al. (1991) han demostrado que las lesiones bilaterales pre-entrenamiento del lóbulo paraolfatorio no afectan la adquisición de la memoria para el condicionamiento aversivo. Sin embargo, lesiones bilaterales hasta una hora post-entrenamiento causan amnesia (Gilbert et al., 1991), mientras que las lesiones unilaterales no tienen efecto. Estos resultados indican que el lóbulo paraolfatorio está involucrado en los procesos de memoria de largo plazo para la tarea entre los 45 minutos y una hora después del entrenamiento al sabor inicial de la cama cubierta con metil-antranilato. Se ha sugerido que otras regiones como el hiperestriado ventral medial e intermedio en el cerebro anterior basal del pollo, están involucradas en la adquisición y procesamiento inicial de la memoria (Doubell y Stewart, 1992). Por consiguiente es de considerable interés que el hiperestriado ventral medial e intermedio presente un aumento en la densidad sináptica una hora después del entrenamiento (Doubell y Stewart, 1992).

Recientemente se han realizado investigaciones para evaluar los cambios en el número de sinapsis durante los estadios de la formación de la memoria o durante el almacenamiento de la memoria de largo plazo. Un estudio realizado por Hunter y Stewart (1993) investigó el curso temporal en el cual ocurren esos cambios plásticos.

Otras regiones del cerebro anterior basal del pollo, especialmente el hiperestriado ventral medial e intermedio, también presentan asimetrías en la densidad sináptica después de un aprendizaje de evitación inhibitoria (Patel y Stewart, 1988). El número de sinapsis (o densidad) también se ha demostrado que aumenta en otros sitios de formación de la memoria, tales como el giro dentado hipocampal de la rata, posterior a la potenciación de largo plazo (Geinisman, Toledo-Morrell y Morrell, 1991).

Las investigaciones presentadas dan evidencias de la correlación del número de sinapsis en núcleos cerebrales determinados con modificaciones conductuales específicas. El número sináptico también aumenta después de la sensibilización de largo plazo en la aplisia (Bailey y Chen, 1989) pero no después de la sensibilización de corto plazo (Bailey y Chen, 1983). Así pues la memoria de largo plazo puede al menos en parte, ser una consecuencia de cambios a largo plazo en el número de sinapsis (Hunter y Stewart, 1993). Estos experimentos han permitido concluir que los hallazgos encontrados en el lóbulo paraolfatorio difieren marcadamente del hiperestriado ventral medial e intermedio (Patterson, Gilbert y Rose, 1989), porque en esta última estructura no hay ningún cambio en la densidad sináptica a largo plazo (Doubell y Stewart, 1992).

El principal hallazgo de otros estudios (Doubell y Stewart, 1993) sugieren que la modificación estructural de las sinapsis puede ser una parte importante del proceso involucrado en la formación de la memoria de corto plazo. Estos resultados sugieren que parece existir una completa interrelación entre el hiperestriado ventral medial e intermedio y el lóbulo paraolfatorio en la formación y almacenamiento de la memoria (Patterson y Rose, 1992) lo cual refleja el hecho de que las formas aún más simples de asociación de la cama con el sabor aversivo están basadas en múltiples claves y están localizadas en regiones cerebrales extensamente diferentes. Sin embargo, los mecanismos de los cambios sinápticos a corto plazo permanecen desconocidos. Experimentos adicionales podrían dilucidar un posible mecanismo para los cambios morfológicos a corto plazo en la sinapsis y su posible papel en la formación de la memoria (Doubell y Stewart, 1993).

También se han encontrado datos importantes acerca del desarrollo de la plasticidad cerebral mediante la amnesia experimental inducida por lesión del cerebro anterior basal como un modelo animal de enfermedad de Alzheimer. Los estudios de la plasticidad funcional cerebral han evaluado los efectos del entrenamiento repetido y el paso del tiempo después del daño neuronal sobre la capacidad de aprendizaje a las tres semanas y tres meses después de las lesiones del cerebro anterior basal con ácido iboténico, mediante diversas tareas tales como el laberinto radial de 8 brazos y la evitación inhibitoria, además de la medición de la actividad de la colina-acetiltransferasa. Tanto el tiempo y el reentrenamiento juegan papeles importantes en la recuperación de la capacidad para aprender, como lo revelan los resultados obtenidos con entrenamiento en el laberinto radial de ocho brazos, pero no en la tarea de evitación inhibitoria. En contraste, la actividad enzimática de la corteza frontal descendió a las tres semanas hasta los tres meses después de la lesión aún cuando se había recuperado la capacidad de aprendizaje. Por consiguiente, la recuperación de la capacidad para aprender podría ser atribuida a la presencia de neuronas colinérgicas no lesionadas, o a otros sistemas neuronales estimulados por re-entrenamiento, o a ambos (Nitta, Hayashi, Hasegawa y Nabeshima, 1993).

En estos experimentos el reentrenamiento podría jugar un papel más importante que el paso del tiempo en la recuperación de la capacidad de aprendizaje, como se ha demostrado en las tareas que requieren entrenamiento diario como el laberinto radial (Olton y Samuelson, 1976) y la tarea de laberinto acuático (Morris, 1984). En cambio, la capacidad de aprendizaje en las tareas de evitación inhibitoria no cambia con el paso del tiempo. Esto puede ser explicado por el hecho de que las ratas no están familiarizadas con choques eléctricos en su vida diaria. En estudios previos, la tarea de evitación inhibitoria fue usada para evaluar los efectos del tiempo únicamente. Los animales que recibían un fuerte choque eléctrico no podían ser usados para nuevos experimentos conductuales, porque se volvían inmóviles en el aparato de evitación inhibitoria. Según los autores, tanto las ratas amnésicas y las normales no mostraron largas latencias cuando recibían más de un choque eléctrico moderado, pero cuando

recibían choques muchas veces por día presentaban largas latencias (Sasaki, et al., 1991).

Estos experimentos son consistentes con la idea de que el reentrenamiento es esencial para la plasticidad en la capacidad de aprendizaje, ya que induce cambios morfofisiológicos.

#### PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN MNEMÓNICA CON PARTICIPACIÓN DE LA SUBSTANCIA NEGRA, EL CAUDO-PUTAMEN Y LA AMÍGDALA: EVIDENCIAS DE AMNESIA EXPERIMENTAL DESDE LA PERSPECTIVA DE LA NEUROANATOMÍA FUNCIONAL.

Las evidencias neuroconductuales de procesamiento de la información mnemónica se han obtenido en varias tareas de aprendizaje, entre otras, las que requieren una conducta de evitación.

#### EL CAUDO-PUTAMEN Y LA SUBSTANCIA NEGRA:

El papel del caudo-putamen ha sido extensamente investigado en situaciones de aprendizaje de evitación. Sin embargo, han surgido desacuerdos en los resultados de los diferentes estudios en los que se ha lesionado el caudo-putamen (Kirkby, 1970; Winocur y Mills, 1970). Se han dado reportes de que tanto en los condicionamientos de evitación inhibitoria de una vía y de dos vías se han encontrado déficits en algunos casos pero no en otros. Winocur y Mills (1970) sugieren que los déficits son usualmente el hallazgo de las lesiones relativamente grandes del caudo-putamen y más posteriores, pero no se han observado con lesiones más pequeñas del caudo-putamen anterodorsal. Esta explicación es consistente con la literatura sobre el aprendizaje de evitación inhibitoria de una vía, pero no se puede considerar por las discrepancias en los resultados observados con entrenamiento de evitación de dos vías. Por ejemplo, Albert y Bignami (1968) no reportaron déficits en el aprendizaje de evitación de dos vías después de lesiones del caudo-putamen, mientras que Neill y Grossman (1970) realizando las mismas lesiones sí los encontraron. Los experimentos de Neill y Grossman (1970) demostraron que pequeñas lesiones bilaterales en las porciones dorsal o ventral de la cabeza del caudo-putamen de ratas alteraban la adquisición de una respuesta de evitación de dos vías. Un bloqueo de la transmisión colinérgica en la porción dorsal del caudo-putamen llevada a cabo mediante la administración local de pequeñas cantidades de escopolamina también produjo un déficit de evitación similar. Las inyecciones de escopolamina en la porción ventral del caudo-putamen, sin embargo, produjeron efectos facilitatorios significativos sobre la conducta de evitación, siendo estos resultados contrarios a los producidos por lesiones en esta área. El



bloqueo del componente colinérgico del caudo-putamen dorsal aumentó la actividad locomotora únicamente en un ambiente novedoso, mientras que el bloqueo colinérgico en la porción ventral aumentó la actividad locomotora tanto en ambientes novedosos y familiares. Sin embargo, los experimentos de Albert y Bignami (1968) y Neill y Grossman (1970) difieren en otros parámetros, tales como ensayos por día y la intensidad del estímulo; que podrían explicar los diferentes resultados. A pesar de los aparentes conflictos sobre los resultados obtenidos de los entrenamientos de evitación después de lesiones del caudo-putamen, gran parte de la información en la literatura sugiere que tales lesiones producen déficits en este tipo de aprendizaje.

A partir del conocimiento de las relaciones anatómicas y neuroquímicas entre la sustancia negra y el caudo-putamen y la cantidad considerable de datos disponibles sobre el caudo-putamen y el condicionamiento de evitación, se han realizado investigaciones para evaluar los efectos de lesiones electrolíticas de la sustancia negra y el caudo-putamen previas a la adquisición de un condicionamiento de evitación activa de una vía y de dos vías y en un condicionamiento de evitación inhibitoria donde el animal tenía que aprender a inhibir su respuesta previamente aprendida en una tarea de evitación activa de una vía. Los resultados demostraron que al comparar los controles y lesionados, las ratas con lesiones bilaterales pequeñas en el caudo-putamen anteroventral o la sustancia negra rostral fueron significativamente alteradas en la adquisición de una tarea de evitación activa de una vía. El condicionamiento de evitación inhibitoria requirió la inhibición de la respuesta de evitación de una vía o de evitación de dos vías adquiridas previamente. Los animales con lesiones nigrales necesitaron más ensayos para alcanzar el criterio que los animales con lesiones del caudo-putamen en una tarea de evitación de una vía. Los resultados fueron considerados en función de la estrecha relación anatómica y neuroquímica entre esas estructuras y el circuito de estructuras involucradas en el aprendizaje de evitación (Mitcham y Thomas, 1972). La inclusión del núcleo caudado - sustancia negra en el circuito de evitación inhibitoria brinda posibilidades adicionales sobre la participación de otras estructuras cerebrales en el aprendizaje de evitación. Divac (1968), había sugerido previamente que existen estudios que revelan relaciones entre las conexiones anatómicas y las funciones conductuales para regiones discretas de la corteza cerebral y el caudo-putamen. El circuito de evitación que se planteaba en ese trabajo incluía la neocorteza, el caudo-putamen y la sustancia negra (Rinvik, 1966) y el circuito entre el caudo-putamen y la sustancia negra (Szabo, 1962, 1967).

Mediante experimentos realizados a través de la estimulación eléctrica unilateral (subconvulsivante) de la sustancia negra pars compacta durante o inmediatamente después de la adquisición de una tarea de evitación inhibitoria, se muestra que se afecta la ejecución de la tarea a las 24 horas (Routtenberg y Holzman, 1973). Esto sugiere que la sustancia negra pars compacta forma parte de un sistema importante para la consolidación o almacenamiento de la memoria. Fibiger y Phillips (1976) han observado que lesiones ipsilaterales previas del haz dopaminérgico nigroestriatal con 6-OHDA bloquea el déficit de memoria inducido por la estimulación eléctrica cuando se evalúan los cambios de aprendizaje por técnicas bioquímicas, anatómicas y



electrofisiológicas combinadas. Las lesiones unilaterales o bilaterales del haz dopaminérgico nigro-estriatal por sí mismas no alteran la adquisición o retención de la tarea de evitación inhibitoria. Experimentos previos utilizando las mismas técnicas hablan señalado que la estimulación eléctrica del caudo-putamen puede alterar la memoria de largo plazo (Gold y King, 1972). Sin embargo, Fibiger y Phillips (1976) encontraron que las lesiones ipsilaterales de este haz dopaminérgico no ejerce un efecto protector en contra del efecto amnésico producido por la estimulación del caudo-putamen; lo que indica que el deterioro de la memoria es independiente de la integridad del haz dopaminérgico nigro-estriatal. Esos resultados indican que el déficit de retención producido por la estimulación de la sustancia negra pars compacta está mediado por el haz dopaminérgico nigro-estriatal. Sin embargo, en función de que las lesiones de esta proyección no afectan la adquisición o retención de la tarea de evitación inhibitoria se podría sugerir que este sistema no se encuentra críticamente involucrado en el aprendizaje y la memoria, llegando a postularse más bien que la estimulación de la sustancia negra resulta de un exceso de liberación de dopamina en el caudo-putamen, la cual interfiere con los eventos neuroquímicos y neurofisiológicos en esta estructura, que son importantes sustratos para la memoria de largo plazo. Estas observaciones son completamente consistentes con la evidencia farmacológica, la cual señala la existencia de interacciones dopaminérgicas y colinérgicas en el caudo-putamen (Decker y McGaugh, 1991). Actualmente estos experimentos establecen correlatos sobre la regulación de una neurotransmisión en serie entre la sustancia negra y el caudo-putamen y brinda una visión general sobre los mecanismos subyacentes durante el proceso de consolidación por cambios anatómicos, electrofisiológicos y bioquímicos.

## LA AMÍGDALA

Numerosos hallazgos también han demostrado la participación de la amígdala en procesos de aprendizaje y memoria basada en sus relaciones anatómicas (Sarter y Markowitsch, 1985; Welskrantz, 1956).

En décadas pasadas se usaron las tareas de evitación activa de manera muy frecuente para estudiar los efectos de lesiones amigdalinas. En la mayoría de los estudios, las ratas amigdalectomizadas tuvieron alteraciones en la adquisición o reaprendizaje de evitación activa de dos vías (Thatcher y Kimble, 1966). Sin embargo, se han reportado resultados negativos en ratas adultas y en ratas a quienes se les produjo lesiones en la infancia (Kleiner, Meyer y Meyer, 1967; McNew y Thompson, 1966) y en aquellas probadas en otros paradigmas de evitación activa de dos vías (Thompson, 1974).

Los resultados encontrados han sido contradictorios, tanto entre especies (ratas, gatos y monos) y entre los núcleos lesionados y por esta razón no se pueden dar conclusiones respecto a la participación de diferentes regiones de la amígdala en la

conducta de evitación. Se podría sugerir que las lesiones amigdalinas mediales mejoran el aprendizaje de evitación activa mientras que las lesiones de otras regiones amigdalinas producen déficits. Debido a que la hipótesis del efecto de reducción del miedo por las lesiones amigdalinas (Fonberg, 1981), fue formulada en función de los resultados obtenidos a través de estudios en los cuales la amígdala fue lesionada o estimulada tanto en humanos y animales (Weiskrantz, 1956), no se puede considerar válido hacer generalizaciones. Posiblemente, tal efecto (pérdida del miedo) puede ser restringida a lesiones del núcleo amigdalino central y lo opuesto puede resultar después de lesiones amigdalinas mediales (Werka et al., 1978).

Al igual que en situaciones de prevención activa, las ratas amigdalectomizadas también presentan déficits en tareas de evitación inhibitoria (Liang et al., 1982), o son tan capaces como los animales controles (Bresnahan et al., 1976) o se facilita el aprendizaje (McNew y Thompson, 1966).

Lesiones del núcleo amigdalino central o basolateral producen consistentemente un déficit en la tarea de evitación inhibitoria (Kemble y Tapp, 1968) mientras que las lesiones amigdalinas corticomediales inducen solamente un pequeño déficit o no llegan a tener efectos (Kemble y Tapp, 1968). Es sorprendente sin embargo, que resultados contradictorios fuesen obtenidos en gatos con lesiones amigdalinas subtotalet. Lesiones basolaterales afectan la conducta de evitación inhibitoria en forma moderada, mientras que el daño del núcleo amigdalino medial (o stria terminalis) alteran la misma conducta muy fuertemente (Horvart, 1963).

Los papeles específicos de los núcleos amigdalinos en los mecanismos del aprendizaje y la memoria se han inferido por algunos de los efectos muy marcados de las lesiones restringidas a pequeñas porciones de la amígdala (Sarter y Markowitsch, 1985). Hay resultados que son consistentes con el planteamiento de que la amígdala lateral aporta el significado emocional a los eventos sensoriales, mientras que la amígdala central integra componentes autonómicos de la respuesta emocional (Sarter y Markowitsch, 1985).

Estudios recientes en los que se ha empleado ácido iboténico para producir lesiones restringidas de la amígdala central no se encontró déficits en tareas de evitación inhibitoria (Riolobos y García, 1987) o sólo un déficit moderado asociado con aumento de la actividad (Jellestad et al., 1986). Cuando las lesiones con ácido iboténico inducían un daño a la amígdala basolateral y lateral, sólo el daño con el núcleo central asociado produjo déficits en un condicionamiento de evitación inhibitoria (Dunn y Everitt, 1988).

Otros estudios han hecho evaluaciones de diferentes tareas (programa de reforzamiento, discriminación de problemas, aprendizaje de laberintos, tareas con retardo, condicionamiento aversivo a los sabores, conducta de campo abierto, actividad locomotora y conducta exploratoria) con respecto a su sensibilidad discriminatoria a manipulaciones de la amígdala. Algunas diferencias específicas de las especies

animales estudiadas en la ejecución de ciertas tareas después de las lesiones amigdalinas se discuten en relación a la diferente extensión de las conexiones amígdalo-corticales en las especies menos encefalizadas respecto a las más altamente encefalizadas (Sarter y Markowitsch, 1985). Los experimentos concluyen que la amígdala casi siempre regula un componente emocional de la respuesta aprendida.

Las tareas de reacción retardada son consideradas como pruebas cognitivas superiores (Fletcher, 1965) que se han usado con algunas variantes para detectar trastornos de memoria de corto plazo (tarea de alternancia espacial retardada). Se ha visto que los monos amigdalectomizados consistentemente son afectados en la resolución de problemas que requieren procesos de memoria de corto plazo (Sarter y Markowitsch, 1985).

Muchas conclusiones acerca del papel de la amígdala en el aprendizaje y la memoria han sido presentadas por McGaugh et al., (1995) a partir de sus hallazgos experimentales:

1.- Hay una gran cantidad de evidencias que apoya la hipótesis de que la amígdala está involucrada en la regulación del almacenamiento de la información recientemente adquirida.

2.- Los efectos de muchos tratamientos que afectan el sistema de neurotransmisión y hormonal parecen estar mediados por convergencia de influencias que involucran la amígdala.

3.- Los hallazgos sugieren que la amígdala no es el sitio de los cambios finales neurales subyacentes en la modulación de la memoria, por los efectos obtenidos con los tratamientos que interfieren el funcionamiento de esta estructura.

4.- Aunque los hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la amígdala está involucrada en la expresión del miedo aprendido, éstos sugieren fuertemente que la amígdala no es el sitio crítico de almacenamiento de la memoria que resulta de un entrenamiento motivado aversivamente.

Esencialmente los hallazgos apoyan fuertemente la hipótesis de que la amígdala regula el almacenamiento de información recientemente adquirida, modulando los procesos de almacenamiento de la memoria que ocurren en otras regiones cerebrales (McGaugh, 1995). De acuerdo con este punto de vista, la amígdala juega un papel temporal en la regulación de cambios inducidos por el aprendizaje. Se ha sugerido que las representaciones creadas por la amígdala son temporales y que el almacenamiento de la memoria de largo plazo ocurre en otro lugar, probablemente en la neocorteza (Kesner, 1992).

## NEUROBIOQUÍMICA Y NEUROFARMACOLOGÍA

La memoria de largo plazo no es consolidada en el momento en que la nueva información es adquirida. Actualmente se sabe que la retención puede ser alterada por tratamientos farmacológicos administrados poco tiempo después de la experiencia de aprendizaje (McGaugh y Herz, 1972). Tales hallazgos se han interpretado generalmente como indicadores de que el tratamiento afecta la retención por alteración de los procesos neurales post-entrenamiento que subyacen al almacenamiento de la información recientemente adquirida (McGaugh, 1966).

### PARTICIPACIÓN DE HORMONAS Y NEUROMODULADORES EN LA REGULACIÓN DEL ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA.

Los planteamientos básicos en referencia a este tema postulan que los procesos de almacenamiento de la memoria son modulados por la acción de sistemas endógenos (adrenalina, noradrenalina, dopamina, GABA, serotonina, péptidos opioides, acetilcolina, hormonas, etc.) los cuales son activados por las experiencias de aprendizaje. Estudios recientes señalan que los sistemas hormonales participan en el almacenamiento de la memoria a través de influencias sobre sistemas moduladores en regiones cerebrales específicas. También es importante señalar que los efectos de tales tratamientos son dependientes del tiempo. Estos tratamientos son generalmente más efectivos para alterar la retención cuando son administrados inmediatamente después del entrenamiento y de esta forma los hallazgos son interpretados como indicadores de que los tratamientos influyen sobre la memoria modulando el almacenamiento de la misma, ya que los animales se encuentran libres de los compuestos químicos durante la adquisición y en la prueba de retención. Sin embargo, hay algunas evidencias de que aplicando tratamientos post-entrenamiento se puede inducir un estado de dependencia (Izquierdo, 1984); pero el hecho de que las drogas administradas en estas condiciones (post-entrenamiento) puedan incrementar el aprendizaje latente y el pre-condicionamiento sensorial (aprendizaje que ocurre en la ausencia de recompensas explícitas y castigos) constituye un argumento en contra de esta interpretación (Humphrey, 1968).

Las investigaciones en este área han implicado una extensa variedad de sistemas hormonales, neurotransmisores y de neuromoduladores. En función de la conocida complejidad de los sistemas cerebrales, quizás no es sorprendente que el almacenamiento de la memoria es susceptible a tratamientos que afectan tal variedad de sistemas. Pero la evidencia no indica que los tratamientos trabajen a través de influencias independientes en paralelo. Sin embargo, hay hallazgos que muestran interacciones (en serie) y convergencia entre las influencias de los varios tratamientos que modulan la memoria (McGaugh, 1989).

## INFLUENCIAS COLINÉRGICAS SOBRE LA MEMORIA.

Existe evidencia extensa que indica que los sistemas colinérgicos están involucrados en el almacenamiento de la memoria (Bartus et al., 1985; Prado-Alcalá, 1995). Aunque existen hallazgos de que otros sistemas cerebrales incluyendo los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, gabaérgicos y somatostatina también están disminuidos en la enfermedad de Alzheimer (Iversen y Rossor, 1984) lo más evidente es una marcada reducción de células en los sistemas cerebrales colinérgicos basales, incluyendo el núcleo basal de Meynert y el septum, de los cuales se conoce que proveen proyecciones colinérgicas a otras regiones cerebrales incluyendo la corteza y el hipocampo. Hallazgos adicionales también señalan que el funcionamiento del sistema colinérgico declina con el envejecimiento (Decker, 1987).

Muchos estudios han confirmado los hallazgos iniciales de Stratton y Petrinovich (1963) de que la retención es incrementada por inyección sistémica post-entrenamiento de bajas dosis de fisostigmina. Los efectos de incremento de la memoria se han obtenido con una extensa variedad de tareas, incluyendo el aprendizaje motivado apetitivamente (Stratton y Petrinovich, 1963) y de evitación inhibitoria (Gower, 1987) como también en aprendizajes de discriminación motivadas aversivamente (Introini-Collison y McGaugh, 1988). Tales hallazgos señalan que la acetilcolina liberada por entrenamiento está involucrada en la modulación de la memoria. Otras investigaciones también han reportado que la retención es incrementada por la administración sistémica post-entrenamiento de agonistas colinérgicos muscarínicos incluyendo la arecolina y la oxotremorina (Baratti et al., 1984; Introini-Collison y McGaugh, 1988). Cuando son administrados post-entrenamiento los efectos de los agonistas colinérgicos sobre la retención son dependientes tanto del tiempo como de la dosis.

Gower (1987) reportó que en ratas la retención de una respuesta de evitación inhibitoria (prevención pasiva) es también incrementada por la administración post-entrenamiento de secoverina, un antagonista muscarínico que bloquea los autorreceptores que median la liberación de acetilcolina. También se ha demostrado que la atropina administrada intraestriatalmente antes del entrenamiento produce un efecto amnésico en un condicionamiento de evitación inhibitoria, pero la administración de colina antes de la prueba de retención en ratas tratadas previamente con atropina revierte el efecto amnésico (Solana-Figueroa y Prado-Alcalá, 1990).

Un gran número de investigadores han intentado desarrollar un modelo animal de enfermedad de Alzheimer lesionando ratas en los núcleos colinérgicos del cerebro anterior basal. Aunque estas lesiones no expresan la sintomatología neurológica y neuropsicológica que se presenta en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, estas lesiones alteran el aprendizaje y la memoria en una variedad de tareas, incluyendo las de evitación inhibitoria, evitación activa y aprendizajes espaciales motivados apetitivamente (Bartus et al., 1985; Haroutunian et al., 1985). Además la magnitud del

déficit es potenciado por la escopolamina (Lo Conte et al., 1982). Muy importante es la propuesta de que hay fármacos que podrían ser efectivos en el tratamiento de trastornos que resultan de déficits colinérgicos, porque hay estudios que reportan hallazgos de que el déficit del aprendizaje inducido por lesiones del cerebro anterior basal pueden ser atenuados por la administración de fisiostigmina, ya sea antes (Murray y Fibiger, 1985) o después del entrenamiento (Haroutunian et al., 1985).

En una serie de estudios, Blozovski et al. (Blozovski y Dumery, 1984; Dumery y Blozovski, 1987) encontraron que la retención de una tarea de evitación inhibitoria en ratas jóvenes es alterada por inyecciones intra-amígdala de antagonistas colinérgicos antes del entrenamiento y que el déficit es antagonizado por arecolina. Los antagonistas colinérgicos administrados en el área hipocampo-entorrinal también alteran la retención. Prado-Alcalá et al. (1981, 1984) reportaron que la retención de una tarea de evitación inhibitoria es alterada por inyecciones post-entrenamiento de atropina en el caudo-putamen anterior. Esos estudios indican claramente que la adquisición y retención puede ser influida por la alteración del funcionamiento colinérgico en muchas regiones cerebrales (Prado-Alcalá, 1995). Quirarte (1995) demostró que los niveles de reforzamiento, tanto bajos como altos son efectivos para contrarrestar los efectos amnésicos del bloqueo colinérgico generalizado. Resultados similares se han encontrado en la adquisición y retención de una tarea de evitación inhibitoria en ratas con lesiones estriatales inducidas por la neurotoxina colinérgica AF64A. En este experimento se encontró una disminución de la colina-acetiltransferasa estriatal, mientras que no hubo ningún cambio en la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) (Sandberg et al., 1984).

Los hallazgos encontrados en estos experimentos proveen un fuerte apoyo a la hipótesis de que la memoria es influida por alteraciones post-entrenamiento de los sistemas colinérgicos. De esta forma son consistentes con el punto de vista de que los sistemas colinérgicos activados por el entrenamiento están involucrados en el almacenamiento de la memoria. Hay pocas dudas de que los efectos de las drogas colinérgicas sobre la memoria están mediados centralmente, porque la memoria no es afectada por drogas colinérgicas que no atraviesan la barrera hematoencefálica (Baratti et al., 1984).

Hasta el momento la investigación sobre la memoria ha propuesto que la activación de ciertas estructuras o sistemas neuroquímicos cerebrales específicos es necesaria para que se lleve a cabo la consolidación de la memoria y es aceptada por todos los científicos involucrados en el estudio de este fenómeno. Sin embargo, recientemente este concepto ha sido puesto en tela de juicio a partir de una serie de resultados experimentales que aparentemente son incongruentes con dicha proposición. Por ejemplo, se ha reportado que la lesión del caudo-putamen (Prado-Alcalá, 1995), así como su interferencia colinérgica, producen estados amnésicos significativos. Por otra parte, dichos tratamientos son ineficaces para producir amnesia, cuando los sujetos de experimentación son sometidos a un número relativamente elevado de sesiones de entrenamiento (sobrentrenamiento) o a estímulos nociceptivos

de intensidad relativamente alta (sobrerreforzamiento). Estos y otros hallazgos recientes además sugieren que probablemente existe paralelismo entre los neurotransmisores en algunos casos, además de la participación serial que hay entre ellos, especialmente las interacciones con acetilcolina como neurotransmisor prototipo en el aprendizaje y la memoria (acetilcolina-dopamina, acetilcolina-adrenalina, acetilcolina-péptidos opioides, acetilcolina-GABA y acetilcolina-serotonina) (Decker y McGaugh, 1991).

#### INFLUENCIAS CATECOLAMINÉRGICAS SOBRE EL ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA.

El papel de las catecolaminas corticales en el aprendizaje y la memoria es controversial. Hay abundantes evidencias de que algunos tipos de aprendizaje pueden ocurrir normalmente después de la depleción masiva de catecolaminas (Mason e Iversen, 1979). Se ha visto que otros aprendizajes, tales como las tareas de respuesta espacial retardada, dependen de la actividad catecolaminérgica. En la rata los déficits de alternancia espacial retardada se han reportado después de lesiones con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en la vecindad del haz noradrenérgico dorsal o el área tegmental ventral (Simon, Scatton y LeMoal, 1980). En monos rhesus la depleción de catecolaminas por infusión de 6-OHDA en la corteza pre-frontal produce déficits en la prueba de alternancia espacial retardada, las cuales son revertidas por clonidina (Brozoski et al., 1979).

En humanos, la psicosis de Korsakoff está asociada con déficits del aprendizaje y la memoria, incluyendo las tareas de alternancia espacial retardada (Butters y Cermak, 1980). La psicosis de Korsakoff es causada por deficiencias de tiamina (VÍctor et al., 1971) y está asociada con índices disminuidos de actividad catecolaminérgica central (Mair et al., 1985) como también de lesiones talámicas mediales (VÍctor et al., 1971).

Aunque se ha investigado con menos intensidad la participación dopaminérgica en el aprendizaje y la memoria, que los estudios dedicados a evaluar la participación de la noradrenalina, existen evidencias que la dopamina participa en los mecanismos de atención y recompensa cerebrales (Beninger, 1983). Evidencias experimentales indican que la alteración de la neurotransmisión dopaminérgica puede producir déficits de memoria. Por ejemplo, la depleción dopaminérgica en la corteza frontal inducida por la inyección de 6-OHDA altera la ejecución de la memoria de primates no humanos en una tarea de alternancia espacial retardada (Brozoski et al., 1979) y la administración sistémica de haloperidol, un antagonista del receptor dopaminérgico, produce déficits en la ejecución del laberinto radial en roedores (Levin, 1988). Sin embargo, otros investigadores han reportado que el haloperidol administrado antes de la prueba de retención facilita la recuperación de una tarea de laberinto complejo reforzado con comida. La misma dosis de haloperidol no tiene efecto sobre la adquisición o la ejecución cuando son administrados durante el entrenamiento. La posibilidad de que el

efecto sea mediado a través del sistema noradrenérgico es una alternativa sugerida (Sara, 1986) ya que el haloperidol se une a receptores adrenérgicos, como ha sido demostrado a través de estudios *in vivo* (Petersen, 1981). Dado que la activación de los receptores  $\alpha_2$  mantienen una inhibición tónica sobre las neuronas del locus coeruleus, el antagonismo dopaminérgico podría aumentar la actividad del locus coeruleus (Sara, 1986). El haloperidol también podría aumentar el disparo del locus coeruleus bloqueando la probable entrada inhibitoria al locus coeruleus desde el área dopaminérgica A10 del área tegmental ventral (Simon et al., 1979). Además existen evidencias de que hay un aumento en la actividad del locus coeruleus inducida por el haloperidol en estudios que demuestran incremento en la liberación de norepinefrina en la corteza de la rata después de la administración sistémica de haloperidol (Gross y Schuman, 1980). Es probable que la activación del sistema noradrenérgico mejore la atención selectiva.

El haloperidol podría también ejercer su efecto directamente por su acción sobre receptores de dopamina o a través de la modificación de la regulación de la actividad colinérgica mediada por la dopamina (Sara, 1986). Sin embargo, muchas drogas (Vincamina e Hidergina) que mejoran el funcionamiento cognitivo en pacientes psicogerítricos menos alterados que los pacientes psiquiátricos han demostrado recientemente que aumentan el disparo de las neuronas del locus coeruleus (Olpe y Steinman, 1982). Es posible que los fármacos que tienen un efecto más selectivo sobre la actividad del locus coeruleus, tales como la yohimbina pudieran ser probados clínicamente en los trastornos de memoria (Sara, 1986).

#### INTERACCIÓN DOPAMINÉRGICA-COLINÉRGICA: SISTÉMICA Y NIGRO-ESTRIATAL.

La interacción entre la neurotransmisión dopaminérgica y colinérgica en el caudo-putamen está bien documentada por los hallazgos neurofarmacológicos y es observada clínicamente en el sinergismo entre anticolinérgicos y la terapia con L-DOPA en el tratamiento de los desórdenes motores asociados con la enfermedad de Parkinson (Bianchin, 1980). Los agonistas colinérgicos aumentan el recambio de dopamina estriatal y la liberación tanto *in vivo* como *in vitro* (Weinstock et al., 1979; Xu et al., 1989).

Las interacciones entre los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos también parecen jugar un papel importante en los procesos cognoscitivos. El efecto de incremento en la retención de una tarea de evitación inhibitoria inducida por la administración post-entrenamiento de oxotremorina, un agonista muscarínico, es bloqueado por administración de  $\alpha$ -metil-para-tirosina ( $\alpha$  MPT), un inhibidor de la enzima tirosina hidroxilasa, la cual por si sola no afecta la ejecución (Huygens et al., 1980) y el efecto de incremento de la memoria de la oxotremorina puede también ser bloqueado por la administración pre-tratamiento de haloperidol (Baratti et al., 1983). De esta manera se puede postular que el efecto de incremento de la memoria por la



estimulación muscarínica post-entrenamiento parece requerir de la transmisión dopaminérgica intacta, sugiriendo que las interacciones colinérgicas-dopaminérgicas pueden ser importantes en la modulación del almacenamiento de la memoria (Decker y McGaugh, 1991). Es posible también la participación de la regulación colinérgica sobre la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza frontal y el hipocampo cuando se someten a los sujetos a un entrenamiento en tareas de evitación inhibitoria (Memo et al., 1988).

Las interacciones dopaminérgicas-colinérgicas han sido mejor caracterizadas en el caudo-putamen, pero todavía no se ha aclarado que las interacciones en estas estructuras sean importantes en la modulación de la memoria. Benninger (1983) ha propuesto un modelo de interacciones dopaminérgicas-colinérgicas en el caudo-putamen que podría participar en la formación de asociaciones entre eventos ambientales y reforzadores, una forma de aprendizaje que él denominó "aprendizaje de incentivo motivacional". No hay datos suficientes para evaluar esta hipótesis. Sin embargo, manipulaciones colinérgicas del caudo-putamen pueden producir efectos sobre tareas de evitación inhibitoria muy parecidas a las observadas con manipulación colinérgica sistémica (Prado-Alcalá, 1985), que apoyan el papel de los mecanismos colinérgicos estriatales en las tareas de evitación inhibitoria, pero faltaría investigar los efectos de manipulaciones dopamina-acetilcolina en el caudo-putamen. Sin embargo, es importante destacar que las correlaciones entre los efectos de la escopolamina y disminución del recambio de dopamina señalados anteriormente se han encontrado en la corteza frontal e hipocampo, pero no en el estriado (Memo et al., 1988).

#### INTERACCIÓN DOPAMINÉRGICA-COLINÉRGICA EN LA AMÍGDALA.

Otro sitio importante de interacción entre la acetilcolina y la dopamina, la cual es importante en la modulación de la memoria, es la amígdala, una estructura que recibe entrada dopaminérgica (Björklund y Lindvall, 1984) y juega un papel central en el condicionamiento de evitación inhibitoria (Liang et al., 1982). Es importante señalar que el daño a la *stria terminalis* de la amígdala, una vía de proyección (aférente/eferente) evita el efecto de incremento de la memoria de evitación inhibitoria producida por la oxotremorina (Introini-Collison et al., 1989), similar a la producida por depleción de dopamina o bloqueo de receptores dopaminérgicos.

La amígdala y el caudo-putamen pueden ser sitios importantes de interacción entre la dopamina y la acetilcolina, en el entrenamiento de evitación inhibitoria. Interacciones en esas estructuras son quizás menos probables que jueguen un papel importante en la ejecución de laberinto de brazo radial, ya que ni las lesiones del estriado ni de la amígdala alteran la ejecución en estas tareas (Cook y Kesner, 1988). Un sitio importante muy probable de interacción entre la acetilcolina y la dopamina para esta tarea puede ser el área septal, ya que el haloperidol inyectado en el septum

aumenta el recambio de acetilcolina (Robinson et al., 1979) y la captura de colina de alta afinidad (Durkin et al., 1986) en el hipocampo.

#### LA EPINEFRINA EN LA MODULACIÓN DE LA MEMORIA:

Los resultados obtenidos en muchos laboratorios indican que la retención es modulada por la administración periférica post-entrenamiento (ip) de epinefrina (McGaugh y Gold, 1988), obteniéndose las curvas dosis-respuesta en forma de U invertida (McGaugh y Gold, 1988).

En muchos estudios donde se ha investigado el efecto de la epinefrina sobre la memoria se han empleado tareas aversivas de un solo ensayo, usualmente tareas de evitación inhibitoria. Por lo tanto, es razonable considerar la posibilidad de que la aversividad del procedimiento de entrenamiento pueda hacer que la retención sea susceptible únicamente a la hormona epinefrina, ya que se conoce que es liberada por estimulación aversiva. Sin embargo, existen datos que no apoyan este planteamiento, porque la administración de epinefrina post-entrenamiento no tiene por sí misma ninguna influencia sobre la retención del condicionamiento de evitación inhibitoria en animales controles a los cuales no se les ha dado choques eléctricos (Liang y McGaugh, 1983). Además los efectos de la epinefrina sobre la memoria no están restringidos a tareas de evitación inhibitoria de un ensayo. Los efectos de incremento de la memoria han sido encontrados con tareas de evitación activa de múltiples ensayos (Liang et al., 1985), entrenamiento de laberinto en Y para una tarea apetitiva de un ensayo (Sternberg et al., 1985) y en una tarea de discriminación motivada aversivamente (Introini-Collison y McGaugh, 1986). En todos estos casos los efectos de la epinefrina post-entrenamiento sobre la modulación de la memoria están dados a largo plazo.

Actualmente no se sabe si los efectos de la epinefrina son mediados periférica o centralmente ya que generalmente se asume que la epinefrina no atraviesa la barrera hematoencefálica (Weil-Malherbe et al., 1959). Ciertamente la epinefrina periférica afecta el cerebro (Holdefer y Jensen, 1987). Borrell et al. (1985) han sugerido que las inyecciones de epinefrina, ya sean periféricas o centrales, pueden involucrar la liberación de ACTH de la pituitaria.

Otra posibilidad respecto al sitio de acción de la epinefrina administrada periféricamente, es que sus efectos sobre la memoria tanto en tareas motivadas aversivamente (Sternberg et al., 1986) y apetitivamente (Sternberg et al., 1985) son bloqueadas por antagonistas  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, mientras que el efecto del clenbuterol sobre la modulación de la memoria, un agonista adrenérgico, el cual atraviesa la barrera hematoencefálica, es bloqueado selectivamente a nivel central, pero no periféricamente, por la acción de antagonistas  $\beta$  adrenérgicos (Introini-Collison y

Baratti, 1986). Tales hallazgos señalan que los efectos de la epinefrina sobre la memoria pueden ser iniciados por activación de receptores adrenérgicos periféricos.

También se ha propuesto que los efectos de la epinefrina sobre el almacenamiento de la memoria, pueden ser mediados en parte por la liberación de glucosa. Cuando se administra glucosa los efectos sobre la memoria no son bloqueados por antagonistas adrenérgicos (Gold et al., 1986) y como la glucosa atraviesa la barrera hematoencefálica se puede proponer que sus efectos sobre la memoria sea a través de glucorreceptores cerebrales (Oomura et al., 1988).

#### PARTICIPACIÓN DE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES SOBRE EL ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA.

Los opiáceos tales como la morfina se han reconocido que producen efectos de deterioro cognoscitivo, una propiedad que es también encontrada con los péptidos opioides (McGaugh, 1989). Contrariamente, las evidencias también han sugerido que la naloxona y otros antagonistas opiáceos incrementan la ejecución en una variedad de tareas de aprendizaje y memoria, incluyendo evitación activa, evitación inhibitoria, condicionamiento clásico, habituación y la adquisición de nueva información espacial (Gallagher y Kapp, 1978; Izquierdo, 1979; Decker et al., 1989). Los péptidos opioides son liberados tanto central como periféricamente por estimulación estresante (Amir et al., 1980; Izquierdo y Graudenz, 1980). Así pues, los hallazgos brindan un fuerte apoyo al punto de vista de que los péptidos opioides liberados endógenamente están involucrados en la regulación del almacenamiento de la memoria (McGaugh y Gold, 1988).

A partir del trabajo inicial de Castellano (1975), quien señaló que la administración post-entrenamiento de agonistas de receptores opiáceos altera el aprendizaje de discriminación en ratones, otros estudios han demostrado que los agonistas de receptores a opiáceos incluyendo morfina,  $\beta$  endorfina y encefalina, alteran la retención cuando son administrados a dosis bajas.

Los hallazgos recientes que describen que los antagonistas a opiáceos bloquean el efecto amnésico producido por shock electroconvulsivo post-entrenamiento y por la estimulación eléctrica directa de la amígdala y el hipocampo, sugieren que la amnesia producida por tales tratamientos pueden involucrar la liberación de péptidos opioides (Liang et al., 1983b). Los efectos de incremento de la memoria debido a la administración de naloxona post-entrenamiento es muy poco probable que sean debidos a influencias periféricas, ya que no se afecta la retención cuando se administran periféricamente los antagonistas de receptores a opiáceos porque no atraviesan la barrera hematoencefálica (Introini et al., 1985).

Otras evidencias sugieren que las hormonas de la médula adrenal, incluyendo encefalina y adrenalina, pueden estar involucrados en la modulación de los efectos de los péptidos opioides sobre la memoria (Zhang et al., 1987).

Actualmente se postula la hipótesis de que los receptores de norepinefrina dentro de la amígdala están involucrados en la modulación de la memoria por acción de antagonistas a opiáceos y epinefrina y es consistente con evidencias que sugieren que las interacciones opiáceos-noradrenalina en el complejo amigdalino están involucrados en el aprendizaje motivado apetitivamente (Oomura et al., 1988). Además, también hay consistencia con otras evidencias (Introini-Collison y Baratti, 1986; Oishi et al., 1979) que sugieren que tales tratamientos pueden afectar el almacenamiento de la memoria a través de influencias que involucran selectivamente los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Los hallazgos de Tanaka y sus colegas (1982a,b) de que la naloxona incrementa el recambio de norepinefrina en la amígdala es consistente con el punto de vista de que los péptidos opioides inhiben la liberación de norepinefrina.

#### INTERACCIONES ENTRE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES Y LA ACETILCOLINA.

Muchos estudios sugieren que los péptidos opioides pueden también interactuar con los sistemas colinérgicos y participar en el almacenamiento de la memoria. Baratti et al., (1984) reportaron que la retención en ratones es incrementada por la aplicación post-entrenamiento de naloxona y oxotremorina administradas conjuntamente (ip) en bajas dosis, cuando son inefectivas por sí solas y el déficit producido por  $\beta$ -endorfina puede ser bloqueado por oxotremorina (Introini y Baratti, 1984). Estudios de Flood et al., (1987) reportaron que los antagonistas opiáceos bloqueaban el efecto de la amnesia inducida por la escopolamina en el ratón. Estos hallazgos están en conflicto con aquellos de Baratti et al. (1984). Sin embargo, de acuerdo con Baratti et al., (1984), Flood et al., (1987) también han encontrado que los agonistas opiáceos no bloquean el efecto de incremento de la memoria de los agonistas colinérgicos. Generalmente, sin embargo, los resultados de esos estudios sugieren que los sistemas peptidérgicos opioides pueden modular parcialmente la retención por la regulación en la liberación de acetilcolina. Evidencia adicional para esta conclusión es brindada por los hallazgos de Bostock et al., (1988) quienes señalan que las inyecciones post-entrenamiento de naloxona en el área septal medial incrementan la retención en una tarea espacial motivada apetitivamente. La retención fue afectada por  $\beta$ -endorfina. Esos hallazgos son de interés en vista de la evidencia de que la administración de agonistas y antagonistas opioides afectan la actividad en la vía septo-hipocampal (Botticelli y Wurtman, 1982) y que tanto la encefalina y  $\beta$ -Endorfina se encuentran en el septum lateral (Nieuwenhuys, 1985).

## LA SEROTONINA EN LA MODULACIÓN DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA.

La disfunción del sistema serotoninérgico se ha encontrado en el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer (Arai et al., 1984; Baker y Reynolds et al., 1989). Asin y Fibiger (1984) reportaron que las lesiones electrolíticas del núcleo raquídeo mediano, fuente de entrada serotoninérgica al cerebro anterior basal alteran tanto el aprendizaje de alternancia espacial retardada y alternancia espontánea. Sin embargo, lesiones con ácido iboténico en esta misma región alteran únicamente la tarea de alternancia espacial retardada y las lesiones producidas por la neurotoxina serotoninérgica 5, 7-DHT no tienen efecto sobre la ejecución de esas tareas (Asin y Fibiger, 1984).

Las ratas tratadas con bajas dosis de p-cloroanfetamina (PCA) un compuesto liberador de serotonina (Sanders-Bush y Steranka, 1978) muestran adquisición alterada de un aprendizaje de evitación activa de una vía y de dos vías. Una serie de estudios ha demostrado que el déficit de aprendizaje causado por PCA es debido a la liberación de serotonina resultante de la activación de receptores de serotonina (Ögren, 1982). Algunas evidencias sugieren que las neuronas serotoninérgicas en el cerebro anterior basal están involucradas en los efectos de la PCA. Las investigaciones realizadas revelaron déficits en tareas de evitación activa de una vía al administrar PCA en ratas después de la degeneración de neuronas serotoninérgicas en el cerebro anterior basal. Mediante la aplicación de 5, 7-dihidroxitriptamina (5, 7-DHT) en el cerebro anterior basal de ratas pretratadas con desipramina hubo una disminución de serotonina en la corteza prefrontal y el hipocampo (65-70%) sin ningún cambio significativo sobre la serotonina estriatal. Ligeras reducciones en las concentraciones de noradrenalina (25%) y dopamina (34%) fueron observadas en la corteza prefrontal solamente. Las lesiones con 5, 7-DHT atenúan marcadamente la alteración en la ejecución de evitación inhibitoria inducida por PCA, sugiriendo que el déficit en evitación depende de las terminales serotoninérgicas intactas en la corteza y/o el hipocampo. La lesión con 5, 7-DHT únicamente causa un ligero pero significativo déficit en la adquisición. Los resultados sugieren que las terminales serotoninérgicas en el cerebro anterior basal juegan un papel importante en el aprendizaje de evitación (Ögren, Johansson y Magnusson, 1985).

## INTERACCIONES ENTRE LA SEROTONINA Y LA ACETILCOLINA.

A pesar de los efectos relativamente modestos de la depleción de serotonina sobre el aprendizaje y la memoria, las interacciones entre serotonina y acetilcolina pueden jugar un papel importante en la declinación cognitiva relacionada con la edad, como también se sabe que la depleción serotoninérgica modifica los efectos de manipulación colinérgica. Kruglikov (1982) demostró que aunque ni la depleción de serotonina ni una dosis de 0.5 mg/Kg de escopolamina afectan la retención de una tarea de evitación activa, cuando se combinan estos tratamientos alteran profundamente la retención. Similarmente, Vanderwolf (1987) encontró que la depleción

de serotonina interactúa con el bloqueo muscarínico para producir grandes déficits en la retención de evitación activa, la autoestimulación y en la ejecución de una tarea de laberinto acuático guiada por claves. Altman et al., (1987) han demostrado que el incremento en la disponibilidad de serotonina producida por la inhibición de la recaptura de serotonina interactúa con la oxotremorina para incrementar la recuperación del entrenamiento de evitación inhibitoria.

Estos experimentos pueden indicar que las interacciones entre la serotonina y la acetilcolina participan en la modulación de la memoria por procesos de neurotransmisión serial o en paralelo que no son necesariamente excluyentes como en los casos presentados y pueden ser evaluados a través del sinergismo farmacológico.

Efectos de manipulaciones combinadas de serotonina y acetilcolina también han sido observadas en el laberinto acuático de Morris. Richter-Levin y Segal (1989a) demuestran que la depleción de serotonina potencia los efectos de déficits de atropina, pero no tiene efectos por si solos. Además, la potenciación de los efectos de atropina sobre el laberinto acuático de Morris es revertida por transplantes de tejidos del rafé (Richter-Levin y Segal, 1989b).

#### MODULACIÓN GABAÉRGICA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Evidencias experimentales iniciales (Greeksch y Matthies, 1981) se han confirmado por otros estudios que demuestran que la retención es incrementada por inyecciones sistémicas post-entrenamiento de antagonistas de receptores gabaérgicos incluyendo picrotoxina y bicuculina (Brioni, 1993). Sin embargo, otros resultados demuestran que los efectos gabaérgicos sobre la ejecución de la memoria puede involucrar acciones en diferentes localizaciones anatómicas como se ha demostrado mediante el bloqueo con picrotoxina en diferentes áreas del caudo-putamen obteniéndose un gradiente moderado de déficits anterodorsal respecto al postero ventral en una tarea de evitación inhibitoria (Salado-Castillo et al., 1996). Nabeshima et al., (1988) reportó que la administración de picrotoxina y bicuculina post-entrenamiento como también el ácido 3-mercaptopropiónico, un inhibidor de la síntesis del GABA produce amnesia en tareas de evitación inhibitoria.

Se ha encontrado también que el ácido valproico enlentece la adquisición de una respuesta de evitación condicionada en ratas y altera el aprendizaje en evitación inhibitoria (Rayevsky y Kharlamov, 1983), mientras que no tiene efecto sobre la recuperación de una tarea bien aprendida. En una prueba de evitación inhibitoria las inyecciones pre-entrenamiento de ácido valproico potenciaron la amnesia inducida por shock electroconvulsivo (Mondadori y Classen, 1984). También ha sido reportado la acción facilitadora del ácido valproico sobre la adquisición de una respuesta condicionada en ratones (Misslin et al., 1975). En tareas de evitación inhibitoria la

administración sistémica de fenobarbital exacerba la amnesia inducida por electroshock en ratones (Mondadori y Classen, 1984).

Los efectos sobre el aprendizaje de los compuestos que incrementan la neurotransmisión gabaérgica son conflictivos, ya que cuando el GABA se administra intraventricularmente mejora la discriminación de un aprendizaje luz-oscuridad (Ishikawa y Saito, 1978). Similarmente, la inyección intracerebroventricular de ácido valproico y ácido amino-oxiacético mejora la retención en tareas de evitación activa y de evitación inhibitoria cuando los compuestos fueron administrados después del entrenamiento indicando que la neurotransmisión gabaérgica está involucrada en el proceso de consolidación. La retención se incrementa mediante el tratamiento combinado con inhibidores de GABA-T y angiotensina II (Kabourova, Yonkov y Georgiev, 1989). Pero se podría señalar que esos estudios son difíciles de comparar ya que son diferentes las tareas, especies y rutas de administración que fueron usadas para evaluar los efectos de incremento de los niveles de GABA sobre el aprendizaje y la memoria (Paredes y Agmo, 1992).

Estudios experimentales en roedores son consistentes con los hallazgos clínicos, ya que la mayoría de ellos reportan que las inyecciones pre-entrenamiento pero no los post-entrenamiento de benzodiazepinas producen déficits en la retención de un condicionamiento de evitación inhibitoria (Decker et al., 1990).

El baclofen, un agonista del receptor GABA-B, produce déficits de la memoria en humanos (Sandyk y Gillman, 1985). A nivel experimental, altera la retención de tareas de evitación inhibitoria en ratas cuando es inyectado inmediatamente después del entrenamiento (10 mg/Kg), pero no cuando es inyectada 10 ó 60 minutos después (Swartzwelder et al., 1987).

En un estudio reciente se encontró que las inyecciones de clordiazepóxido en el cerebro anterior basal fallaron para producir deterioro en la ejecución de tareas de discriminación visual motivadas apetitivamente (Dudehenko y Sarter, 1992), pero el hecho de que el clordiazepóxido fue inyectado antes de la prueba en animales bien entrenados puede ser interpretado como la falta del efecto del clordiazepóxido sobre la recuperación en el momento de la prueba. Sin embargo, aunque también se conoce que el caudo-putamen contiene tanto neuronas gabaérgicas de proyección como interneuronas, se ha reportado recientemente que en ratas las inyecciones post-entrenamiento en el caudo-putamen de bicuculina o picrotoxina inducen amnesia retrógrada en un condicionamiento de evitación inhibitoria (Chávez, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte y Prado-Alcalá, 1995), en concordancia con los efectos de la picrotoxina post-entrenamiento en la sustancia negra (Kim y Routtenberg, 1976). Esos resultados contradictorios en esta revisión a los anteriormente planteados pueden reflejar un participación diferencial de los sistemas gabaérgicos nigroestriatales y límbicos en los procesos de memoria, que sean debidos probablemente a diferencias regionales en la fisiología del GABA o a las diferencias de procedimientos utilizados tales como la intensidad del choque y las drogas utilizadas.

Otra estructura cerebral que ha sido involucrada en la modulación de los procesos de memoria a través de los mecanismos gabaérgicos es la amígdala (Castellano et al., 1989). Las inyecciones intra-amígdala de bicuculina incrementan la retención de tareas de evitación inhibitoria, mientras que el muscimol deteriora la retención (Brioni et al., 1989). El efecto de incremento de la memoria obtenido con BMT (Metionida Bicuculina), un antagonista GABA-A, fue producido a una dosis diez veces más baja que la necesaria para inducir convulsiones en la rata. Además el hecho de que el BMI no modifica las latencias de retención cuando es inyectado en el caudoputamen dorsal a la amígdala, sugiere que el sistema gabaérgico intrínseco a la amígdala es el que está involucrado en la modulación del almacenamiento de la memoria (Brioni et al., 1989).

Se han encontrado déficits después de las inyecciones intra-amígdala de baclofen en una tarea de evitación inhibitoria y en una respuesta emocional clásica condicionada (Castellano et al., 1989). Esos resultados han llevado a los autores a sugerir que el sistema gabaérgico amigdalino está involucrado en la modulación del almacenamiento de la memoria (Brioni et al., 1989, Castellano et al., 1989).

#### INTERACCIONES GABA--ACETILCOLINA.

La administración de bicuculina en la amígdala previa a la inyección sistémica de midazolam logra bloquear la amnesia inducida por estas benzodiazepinas en una tarea de evitación inhibitoria. Esos resultados sugieren que el sistema gabaérgico amigdalino media el déficit del midazolam sobre la retención del entrenamiento de evitación inhibitoria (Dickinson-Anson, Mesches, Coleman y McGaugh, 1993).

La oxotremorina, un agonista de receptores muscarínicos colinérgicos, facilita la retención en roedores y cuando hay interacción entre oxotremorina y baclofen se encuentra que bajas dosis no efectivas de oxotremorina revierten el efecto amnésico del baclofen (Castellano y McGaugh, 1991) y se postula que los efectos sean mediados a través de los sistemas colinérgicos centrales.

Los estudios con inyecciones de agonistas gabaérgicos en el núcleo basalis magnocelularis demuestran que los agonistas tienden a alterar la ejecución de evitación inhibitoria, ya sea la adquisición o la retención de la prueba y el aprendizaje espacial en tareas motivadas apetitivamente (Brioni, 1993). La estrecha interacción GABA-acetilcolina en la regulación de la memoria se ha demostrado también en el septum medial, ya que los agonistas gabaérgicos que suprimen la actividad theta hipocampal, reducen la captura de colina de alta afinidad en el hipocampo y alteran la ejecución en pruebas espaciales de memoria de trabajo y de referencia. Estos resultados se podrían explicar por la presencia anatómica de la proyección gabaérgica desde el septum lateral al área medial donde ejerce una influencia inhibitoria sobre la proyección septo-



hipocampal. También las inyecciones de muscimol en el septum o la corteza entorrinal alteran significativamente la retención en pruebas de evitación inhibitoria (Brioni, 1993).

Sarter et al., (1990) han sugerido que muchos de los déficits asociados con la enfermedad de Alzheimer pueden ser aliviados mediante tratamientos con sustancias gabaérgicas. Ellos plantean que en la enfermedad de Alzheimer, la innervación gabaérgica del núcleo basal de Meynert está aumentada, produciendo una inhibición incrementada del número reducido de neuronas colinérgicas en esta región, una inhibición que podría ser bloqueada a través del uso de antagonistas de benzodiazepinas o agonistas inversos.

#### INTERACCIONES ENTRE HORMONAS Y NEUROTRANSMISORES EN LA MODULACIÓN DE LA MEMORIA.

La investigación sobre las interacciones entre los sistemas adrenérgicos y opioides se ha basado en los efectos de la epinefrina y la naloxona sobre la memoria. Aunque parece posible que los efectos sumativos de la epinefrina y la naloxona sobre la memoria están basados en sistemas independientes en paralelo, recientes investigaciones sugieren que también la memoria se afecta a través de efectos que resultan en la activación de receptores noradrenérgicos centrales. Izquierdo y Graudenz (1980) reportaron que los efectos de modulación de la memoria producidos por la aplicación de naloxona post-entrenamiento es bloqueada por administración periférica de propanolol (antagonista de receptores  $\beta$ -adrenérgicos). La interpretación de esos hallazgos sugieren que la naloxona actúa bloqueando los efectos inhibitorios de los péptidos opioides sobre la liberación de norepinefrina. Esta interpretación es consistente con la extensa evidencia de que los receptores opiáceos regulan la liberación de norepinefrina en el cerebro (Arbilla y Langer, 1978).

Se ha encontrado evidencia adicional la cual indica que el efecto de la naloxona sobre la memoria involucra la activación de receptores a norepinefrina. Introini-Collison y Baratti (1986) encontraron que debido al hecho de que tanto la naloxona y el clenbuterol, un agonista  $\beta$ -adrenérgico, atraviesan la barrera hematoencefálica, proponen que el efecto de incremento de la memoria se debe probablemente a la activación de receptores centrales  $\beta$ -adrenérgicos, y se apoyan en el hecho de que el efecto de la naloxona no es bloqueada por el sotalol, un antagonista  $\beta$ -adrenérgico periférico, o por los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, fenoxibenzamina o fentolamina.

Estudios adicionales indican que las inyecciones del neuropéptido Y produce incremento de la memoria dependiente de la dosis y el tiempo en tareas aversivas (Pelleymounter et al., 1986). Otros hallazgos sugieren que los efectos de la sustancia P sobre la memoria pueden involucrar influencias colinérgicas. Muchos estudios han indicado que la retención es incrementada por la administración post-entrenamiento de

substancia P en el núcleo septal medial y el núcleo basal magnocelular (Staubli y Houston, 1980; Nagel y Huston, 1988).

La participación de la angiotensina en la cognición está indicada por la reciente demostración de que las drogas que inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II incrementan la ejecución cognitiva en animales experimentales (Mondadori y Etienne, 1990). Esos hallazgos sugieren que la angiotensina II puede alterar la función cognitiva e interesantemente, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina en el cerebro está aumentada en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Arregui et al., 1982). Las alteraciones producidas por la angiotensina II sobre la cognición pueden involucrar una interacción con los sistemas colinérgicos. Esta hormona inhibe la liberación de acetilcolina en rebanadas preparadas de la corteza entorrinal de la rata (Barnes et al., 1989) y en rebanadas frescas de corteza temporal humana (Barnes et al., 1990).

Resumiendo, existen extensas evidencias que indican que la alteración de la función colinérgica es característica del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer y la manipulación experimental del sistema colinérgico en los animales de laboratorio sugieren que la disfunción colinérgica asociada a la edad puede jugar un papel importante en el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Recientes investigaciones, sin embargo, sugieren que la disfunción colinérgica no brinda una completa explicación de los déficits cognitivos relacionados con la edad y que sin embargo los cambios asociados a la edad en la función colinérgica ocurren típicamente dentro del contexto de cambios en muchos otros sistemas modulatorios. Las evidencias señalan que las interacciones en serie entre el sistema colinérgico y muchos de los neurotransmisores y neuromoduladores incluyendo norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA, péptidos opioides, galanina, substancia P y angiotensina II pueden ser importantes en el aprendizaje y la memoria. Por lo tanto, es importante considerar no únicamente las contribuciones independientes (en paralelo) de los cambios asociados a la edad en los sistemas neuromodulatorios que alteran los procesos cognitivos, sino que también es importante considerar la contribución de interacciones entre esos sistemas en los déficits del aprendizaje y la memoria asociados con el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer (Decker y McGaugh, 1991).

#### **BASES CELULARES Y MOLECULARES EN MODELOS DE MEMORIA DE CORTO PLAZO Y MEMORIA DE LARGO PLAZO.**

Los organismos disponen de múltiples formas de beneficiarse de la experiencia y adquirir conocimiento. En la mayoría de las situaciones más de un sistema mnemónico está involucrado. Estos sistemas mnemónicos tienen diferentes características operativas para adquirir diferentes tipos de memoria y dependen de estructuras y conexiones cerebrales funcionales para su operación, como se describió en el texto

relacionado a los mecanismos morfológicos, fisiológicos y bioquímicos. Sin embargo, estos mecanismos tienen como sustrato final las bases celulares y moleculares.

Estudios de aprendizaje en la aplysia (Bayle y Chen, 1983; Buonomano y Byrne, 1990; Kandel, 1976) han demostrado claramente cómo los fenómenos conductuales adaptativos tales como la habituación, sensibilización (formas de aprendizajes no asociativos) y el condicionamiento clásico (aprendizaje asociativo) pueden estar estrictamente relacionados a procesos moleculares observables directamente (Ciaccia, Maiao y Vacca, 1992).

Se postula que las proteínas kinasas que son activadas por  $Ca^{++}$ /Calmodulina,  $Ca^{++}$  fosfolípido y AMPc gobiernan muchos tipos de mecanismos sinápticos lentos (o modulatorios) y logran mediar muchas formas de plasticidad sináptica a corto plazo (Nishizuka, 1986). Esos procesos, los cuales no dependen de la síntesis de nuevas proteínas y pueden tardar de minutos hasta horas, son los correlatos neurofisiológicos de memoria de corto plazo (Schwartz et al., 1983). Contrario a los rápidos cambios conformacionales en los polipéptidos que constituyen las compuertas de los canales iónicos y que tardan únicamente muy pocos segundos después que la estimulación por el ligando ha desaparecido, la lenta aparición de los mecanismos sinápticos a corto plazo y su persistencia por períodos que exceden aún los más largos rearrreglos alóstericos de moléculas proteicas constituyen el otro reflejo (Frieden, 1970) de que el receptor estimula la aparición, acumulación y la disipación relativamente lenta del  $Ca^{++}$  libre, diacilglicerol o AMPc en la neurona estimulada. Actuando como segundos mensajeros, esas moléculas operan manteniendo una o más de las tres proteínas kinasas en un estado activo. Las características cinéticas de los mecanismos sinápticos giran en paralelo a las propiedades cinéticas del dominio de las proteínas kinasas porque los pasos de la fosforilación parecen determinar el curso temporal de la cascada de regulación (Schwartz et al., 1983). Por esta razón, se podría esperar que cualquier mecanismo molecular que prolongue el tiempo que la kinasa está activa aumenta la duración de los mecanismos sinápticos y como consecuencia se prolonga la duración de la modificación conductual (Soderling, 1993).

Ninguna de las modificaciones demostradas de las tres kinasas llena los requisitos postulados para la producción de cambios permanentes; pero hay considerables evidencias que sugieren que la síntesis de nuevas proteínas es necesaria para la adquisición de la memoria de largo plazo (Squire, 1987) mediada por cambios en la expresión genética.

Hawkins y Kandel (1984) han planteado que un conjunto básico de mecanismos celulares subyacen a toda una gran variedad de formas de aprendizaje, los cuales fluctúan desde aprendizajes no asociativos hasta los procesos cognoscitivos más superiores. Tales mecanismos podrían constituir un alfabeto biológico celular, ya que el aprendizaje puede interpretarse como un conjunto de procesos los cuales difieren en la forma en que las unidades básicas del alfabeto son combinadas. Un modelo matemático llamado "Learning Gate Model" describe los fenómenos responsables para

el modelo analítico de la plasticidad presináptica en la memoria de corto plazo y memoria de largo plazo.

El sustrato del aprendizaje según el "Learning Gate Model" en la habituación a corto plazo está relacionado a procesos moleculares básicos asociados a un influjo reducido de iones de  $\text{Ca}^{++}$  en las terminales de la neurona sensorial del sifón, así como los potenciales de acción que ocurren debido a la inactivación de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  y la consecuente disminución de la liberación de neurotransmisor (depresión sináptica) debido a la acción ejercida por el  $\text{Ca}^{++}$  sobre las vesículas del neurotransmisor y los sitios de liberación (Klein et al., 1980). La habituación a largo plazo incrementa este efecto en tiempo reduciendo el número y tamaño de las zonas activas donde el neurotransmisor es liberado, como también el número de varicosidades (Bayle y Chen, 1983).

Los mecanismos que subyacen a la sensibilización son fundamentalmente más complejos ya que el estímulo sensibilizante activa una interneurona la cual induce facilitación presináptica por medio de una sinapsis axo-axónica sobre las terminales de las neuronales sensoriales del sifón, la liberación del neurotransmisor (serotonina) por la interneurona facilitatoria aumenta por medio de la enzima adenilciclase el nivel de AMPc libre en las terminales de la neurona sensorial. El AMPc por medio de una proteína quinasa y el cierre de un canal de  $\text{K}^+$  específico, conlleva a un aumento del flujo de  $\text{Ca}^{++}$  en las terminales con la llegada de cada potencial de acción (Kandel y Schwartz, 1982).

El efecto de la sensibilización de corto plazo persiste a largo plazo con el aumento en los niveles de AMPc. Para que ocurra la sensibilización a largo plazo se requieren acciones específicas a nivel genético, las cuales pueden conducir por medio de la síntesis de nuevas macromoléculas a los cambios morfológicos observados (Bayle y Chen, 1983). Se ha propuesto que sean disparadas esencialmente por una elevación sostenida del nivel de AMPc (Kandel y Schwartz, 1982).

Las varias formas de plasticidad a corto plazo que se han estudiado a nivel molecular, involucrando modificaciones covalentes de proteínas preexistentes también señalan que la memoria que se mantiene por días o semanas puede ser alterada por la inhibición de la síntesis de proteínas. Particularmente importante es el hallazgo de que la memoria de largo plazo es más sensible a la alteración durante e inmediatamente después del entrenamiento. Los vertebrados conservan la memoria de largo plazo si la exposición al inhibidor de la síntesis de proteína es retardada por lo menos una hora después del entrenamiento. Estudios sobre la sensibilización a largo plazo y condicionamiento clásico demuestran similarmente que la memoria de largo plazo y los cambios sinápticos a largo plazo son bloqueados por inhibidores transcripcionales y transduccionales durante un pequeño intervalo de tiempo alrededor del período de entrenamiento. Los hallazgos sugieren dos conclusiones moleculares específicas: Primero, los genes y proteínas necesarias para los mecanismos celulares subyacentes a la memoria de largo plazo no son requeridos para los mecanismos de la memoria de

corto plazo. Segundo, mientras que las proteínas y RNAm críticos para la memoria de corto plazo son preexistentes y se recambian lentamente, ciertas proteínas y RNAm necesarios para la memoria de largo plazo deben ser activados. Los cambios sinápticos tanto en los invertebrados como en vertebrados pueden últimamente ser expresados como alteraciones morfológicas en la arquitectura de la arborización neuronal. Los genes expresados como resultado del aprendizaje pueden permitir esas alteraciones que persisten como constituyente celulares que se recambian gradualmente. En esta forma los cambios morfológicos pueden proveer la estabilidad necesaria para la memoria de largo plazo (Morris, Kandel y Squire, 1988).

#### PROBABLES MECANISMOS MOLECULARES EN LA FORMACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA MEMORIA:

Los mecanismos moleculares involucrados en la formación y almacenamiento de la memoria están siendo estudiados actualmente a nivel de la biología molecular, donde se ha encontrado una creciente cantidad de evidencias de que la expresión génica y la biosíntesis de proteínas son críticas para el establecimiento de la memoria de largo plazo (Davis y Squire, 1984; Kaczmarek, 1993).

Una célula responde a señales moleculares y claves del medio ambiente con una respuesta integrada que resulta del acoplamiento del estímulo extracelular a vías efectoras intracelulares. En general el estímulo extracelular evoca dos tipos de respuesta en células blancas. El primero es una respuesta rápida, independiente de la transcripción, que constituye la respuesta inmediata de la célula al estímulo. El segundo tipo de respuesta involucra alteraciones a largo plazo dependientes de la transcripción. Las alteraciones a largo plazo ocurren de horas a días. Los mecanismos moleculares y biofísicos relacionados a la estimulación celular que evoca la respuesta a corto plazo (e.g. segundos mensajeros, tales como AMPc y  $Ca^{++}$ ) son bastante conocidos, pero poco es lo que se conoce respecto a las vías que subyacen al acople estímulo-transcripción. Esto ha llevado a plantearse la búsqueda de los mecanismos para el acople estímulo-respuesta (Curran y Morgan, 1987). Se sabe que el estímulo conlleva a las alteraciones en la actividad del segundo mensajero. El segundo mensajero evoca respuestas de corto plazo directamente y por medio de moléculas reguladoras adaptativas lleva a la respuesta a largo plazo. En términos moleculares se cree que los reguladores adaptativos como las proteínas modulan la expresión de genes involucrados en la respuesta a largo plazo. El descubrimiento de que hay muchos proto-oncogenes que brindan claves funcionales en los procesos de transducción de señales (Heldin y Westermark, 1984) ha previsto genes candidatos para el papel de reguladores adaptativos. En particular, los protooncogenes que codifican proteínas nucleares (tales como el C-fos, cuyo producto proteico fos ha sido identificado) actúa como factor de transcripción influenciando la expresión de otros genes (Curran et al., 1985).

Curran y Morgan (1987) proponen que fos y otros genes inducibles son componentes de una cascada de acoplamiento de transcripción de señales pobremente definidas que relacionan el estímulo extracelular a la respuesta adaptativa a largo plazo. Uno de los ejemplos más notables de una alteración de largo plazo en la respuesta celular es el aprendizaje. Un hallazgo crítico en el paradigma del aprendizaje de la aplesia ha sido el descubrimiento de que la inhibición transitoria de la síntesis de proteínas durante e inmediatamente después de la estimulación elimina específicamente la potenciación de largo plazo (Montarolo et al., 1987). Esta observación predice un requisito para la síntesis de ciertos productos genéticos para la respuesta de largo plazo, pero no para la de corto plazo (Curran y Morgan, 1987).

Recientemente se ha observado incremento en la expresión de C-fos después de una sesión única de entrenamiento conductual de discriminación de brillantez y en tareas de evitación activa de dos vías en ratas y en aprendizajes de evitación inhibitoria en pollos (Heldin y Westermark, 1984; Kruijer et al., 1985).

Se acepta extensamente que la memoria está representada en redes neuronales. Las bases celulares y moleculares para el almacenamiento de la memoria están localizadas en la sinapsis y la formación de la memoria está basada sobre el incremento de la eficacia sináptica. Sin embargo, no está claro donde es que ocurre la formación de la memoria, incluyendo la integración de la información. De acuerdo a la hipótesis propuesta por Kaczmarek (1993) el núcleo de la neurona es el principal centro integrador de la información. Obviamente la información es procesada por múltiples neuronas al mismo tiempo.

Resumiendo, durante y después del entrenamiento conductual una sola neurona recibe muchas entradas de información mediadas por neurotransmisores (McGaugh, 1989). En una forma definida pobremente hasta el presente, varias entradas sensoriales, otras derivadas de la motivación, patrones motores y espaciales, emoción atención, etc., son descargadas a la misma neurona a través de vías específicas usando diferentes receptores para neurotransmisores. Posteriormente, los segundos mensajeros estimulan proteínas kinasas específicas y ellos activan factores de transcripción específicos. Algunos de ellos son fosforilados, mientras que otros requieren elevada expresión genética (e.g. AP-1, Zif/268). De esta forma la hipótesis del núcleo como centro integrador asume que por lo menos en alguna extensión los factores de transcripción son inducidos independiente y específicamente por cada señal derivada del receptor. Por consiguiente las proteínas reguladoras interactúan con secuencias regulatorias "efectoras" de genes relacionados al aprendizaje. Únicamente si un conjunto de genes regulatorios está disponible simultáneamente puede el gen efector ser encendido y se producirá un producto proteico. Entonces tal proteína es dirigida a ciertas sinápsis las cuales serán fortalecidas (Kaczmarek, 1993).

Recientemente una pregunta que también ha motivado a los neurocientíficos conductuales es: ¿Por qué envejecen los sistemas biológicos? La proposición de que los radicales libres pueden ser un factor importante en el envejecimiento (Harman,

1981) parece ser vigorosamente apoyada por la presencia de cantidades aumentadas de proteínas oxidadas en el envejecimiento de los sistemas biológicos (Oliver, 1987) y en los sistemas de memoria (Floyd, 1991).

#### RESPUESTA BIOQUÍMICA E INMUNOLÓGICA AL ESTRÉS DEL CONDICIONAMIENTO.

En general la respuesta bioquímica al estrés y especialmente su relevancia para las tareas de aprendizaje y memoria no ha sido extensamente estudiada, aunque su importancia ha sido reconocida (Bammer, 1982). Gold y McGaugh (1977), por ejemplo, sugieren que la repuesta hormonal al entrenamiento puede tener un efecto modulador sobre el procesamiento de la memoria y describieron experimentos que señalan ese papel a la epinefrina y a la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Desafortunadamente, la participación de neurotransmisores en la respuesta al estrés no está bien comprendida ya que mucha de la discusión ha sido más bien especulativa.

Hay algunas evidencias, revisadas por Jones y Hillhouse (1977) y Warburton (1975), que sugieren que la acetilcolina está involucrada en el control de las reacciones del estrés, especialmente controlando la liberación de ACTH. Se ha demostrado que la acetilcolina aumenta los niveles de corticosterona, probablemente aumentando la secreción del factor liberador de corticotropina por el hipotálamo (Bammer, 1982). Se podría sugerir que los agonistas de receptores colinérgicos e inhibidores colinesterásicos pueden por sí mismos tener efectos similares al estrés y también podrían aumentar la reacción al estrés asociada con el choque eléctrico y la situación de aprendizaje en la cual ocurre el choque eléctrico, lo mismo que antagonistas a receptores colinérgicos se espera que tengan efectos opuestos (Bammer, 1982).

También existen evidencias de que hay una inhibición adrenérgica de la liberación de ACTH (Ganong, 1975; Warburton, 1975) la cual es probablemente causada por inhibición de la secreción del factor liberador de corticotropina (Jones y Hillhouse, 1977) y se ha visto que involucra receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Ganong, 1975). Es posible por consiguiente que la inhibición de la respuesta inhibitoria producida por la administración pre-entrenamiento de clonidina puede ser causada por la droga inhibiendo la respuesta bioquímica al estrés. Contrariamente, el incremento de la respuesta bioquímica al estrés debe ser tomada en cuenta en la facilitación de la respuesta de evitación inhibitoria que se ha desarrollado después de la administración pre-entrenamiento de  $\alpha$ -metil-para-tirosina ( $\alpha$ -MPT) (Hall y Mayer, 1975). Se ha encontrado que la L-DOPA inhibe la secreción de ACTH, pero se postula que es a través de la vía de conversión a noradrenalina más bien que a dopamina (Bammer, 1982).

Aunque la serotonina ha sido implicada en el control de la secreción de ACTH, hay ideas divergentes acerca de que su papel sea excitatorio o inhibitorio (Jones y Hillhouse, 1977).

## PSICONEUROINMUNOLOGIA, ESTRÉS Y MEMORIA:

Recientemente también se ha fortalecido la investigación acerca de las relaciones entre el cerebro y el sistema inmune, ya que: (a) la manipulación de las funciones endócrinas y neurales altera la respuesta inmune y la estimulación antigénica que induce una respuesta inmune resulta en cambios en la función endócrina y neural; y (b) los procesos conductuales son capaces de influir la reactividad inmunológica y contrariamente el estado inmune de un organismo tiene consecuencias para la conducta. Las nuevas investigaciones indican que el sistema nervioso e inmune, los dos sistemas más complejos involucrados en el mantenimiento de la homeostasis, representan un mecanismo integrador que contribuye a la adaptación del individuo y las especies. Dos vías relacionan el cerebro y el sistema inmune. El sistema nervioso autónomo y la salida neuroendócrina a través de la pituitaria. Ambas rutas proveen moléculas biológicamente activas capaces de interactuar con células del sistema inmune (Ader et al., 1991).

Actualmente se sabe que existe lateralización en los efectos inmunomodulatorios de la corteza cerebral (Neveu, 1992). Grandes lesiones del hemisferio izquierdo del ratón suprime la función de las células T pero no influyen sobre la actividad de las células B o la función de los macrófagos. En cambio, las lesiones del hemisferio cerebral derecho incrementan la función de la células T. Esos datos brindan correlaciones interesantes a nivel cognoscitivo con la lateralidad y el aumento de la incidencia de la dislexia temprana (trastorno de la lecto-escritura), junto con el desarrollo de enfermedad autoinmune en sujetos zurdos. En función del papel central de la neocorteza en la percepción e interpretación de circunstancias ambientales, incluyendo las experiencias de vida estresante, los efectos inmunomodulatorios de la corteza cerebral podrían ser un importante eslabón entre los trastornos psicológicos y las alteraciones de la inmunocompetencia.

La psiconeuroinmunología hace énfasis en el significado funcional de la relación entre esos sistemas y por lo tanto es un tópico de interés reciente en el campo de investigación del aprendizaje y la memoria, el estudio sobre la modulación de la inmunidad por el condicionamiento y el estrés (Ader y Cohen, 1993). La respuesta inmune, como otros procesos fisiológicos, puede ser modificada por condicionamiento clásico. La modulación condicionada de los mecanismos de defensa del huésped y la respuesta inmune específica del antígeno fueron primero exploradas por investigadores rusos y continuaron en los experimentos de condicionamiento clásico (Metalnikov y Chorine, 1926).

Una de las características de la defensa del sistema inmune del organismo en contra del material no propio (antígeno) es su especificidad, capacidad por reconocer precisamente y entonces eliminar únicamente los antígenos que éste ha confrontado.



Esa actividad es llevada a cabo por una variedad de glóbulos blancos (leucocitos). Destacan prominentemente entre ellos los linfocitos T y B, los cuales son capaces de proliferación clonal en respuesta a los antígenos y retener en la "memoria inmunológica" aquel evento (Ader y Cohen, 1993). La esencia de la psiconeuroinmunología, sin embargo, es el reconocimiento que *in vivo* esas reacciones se dan en un medio neuroendócrino que es demostrablemente sensible a la percepción del organismo y la adaptación a eventos que pueden ocurrir ante una situación de aprendizaje y estrés. En el presente contexto, el estrés se refiere a cualquier circunstancia que contribuya experimentalmente (choque eléctrico) o naturalmente, a que se tenga una amenaza percibida o real a la integridad psicofisiológica del individuo. En animales no humanos, las condiciones ambientales que son aparentemente percibidas como amenazantes al organismo y a las cuales el organismo no se puede adaptar pueden ir acompañadas por cambios psicofisiológicos a largo plazo (respuesta condicionada) relativos y transitorios. Esos cambios contribuyen al desarrollo de la enfermedad especialmente si el organismo es al mismo tiempo expuesto al estímulo potencialmente patógeno. Sin embargo, la respuesta al estrés no es uniformemente catastrófica para el organismo.

El estrés activa el eje hipotálamo, hipófisis, glándula suprarrenal, aumentando los niveles de glucocorticoides circulantes y está asociado con alteraciones de la función inmune y la susceptibilidad a infecciones (bacterianas y virales) y enfermedades neoplásicas. Sin embargo, no es posible atribuirlos a consecuencias inmunológicas por estados conductuales alterados que aumenten los esteroides adrenocorticales. Hay numerosos ejemplos de cambios en la inmunidad mediados adrenocorticalmente inducidos por el estrés, pero hay otras observaciones de cambios en la inmunidad inducida por estrés y conductuales que son independientes de la activación adrenocortical (Ader, Cohen y Felten, 1995; Black, 1995).

También la inmunosupresión inducida por el estrés se ha visto en animales adrenalectomizados e hipofisectomizados lo que descarta el efecto de algunos eventos estresantes sobre algunos procesos inmunes, mientras que potencia los efectos sobre otros (Ader y Cohen, 1993; Ader, Cohen y Felten, 1995).

En 1974, Ader de la Universidad de Rochester, observó mortalidad de animales a los cuales produjo condicionamiento aversivo a los sabores, utilizando sacarina como estímulo gustativo y ciclofosfamida como el estímulo productor del malestar gástrico. La ciclofosfamida es bien conocida por su capacidad inmunosopresora y colateralmente produce irritación gástrica. El apareamiento de sacarina y ciclofosfamida fue seguido de sesiones de extinción en intervalos de 3 días. Durante el curso de las reexposiciones a la sacarina, algunos de los animales murieron y el índice de mortalidad variaba de manera directamente proporcional al volumen de sacarina consumida en el entrenamiento. Basándose en estas observaciones, Ader propuso que el apareamiento de un estímulo gustativo con una droga inmunosupresora resultaría en el condicionamiento de una respuesta inmunosupresora. La mortalidad entonces, sería el resultado de la exposición repetida al estímulo condicionado, el cual, al producir un

efecto negativo sobre el sistema inmune, permitiría que los animales fueran más susceptibles al ataque de agentes patógenos.

Por otra parte, se ha demostrado que las lesiones de la corteza insular impiden la adquisición y retención de diversas tareas de aprendizaje incluyendo el condicionamiento aversivo a los sabores (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Bermúdez-Rattoni et al., 1995) y evitación inhibitoria (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Bermúdez-Rattoni et al., 1995). Experimentos recientes han demostrado que los animales con lesiones en la corteza insular son incapaces de adquirir el condicionamiento inmunosupresor. Esto se refleja en el incremento significativo de los títulos de anticuerpos contra eritrocitos en comparación con los controles intactos y con los animales lesionados en corteza parietal, los cuales presentan una reducción significativa de su respuesta inmune. En los experimentos adicionales se observó que las lesiones de la corteza insular no afectan la respuesta inmune normal, ni el efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida. Estos resultados sugieren que la corteza insular está involucrada en la regulación de la inmunosupresión condicionada (Ramírez-Amaya, 1994).

## BRIEF REPORT

# Post-training Injection of GABAergic Antagonists into the Striatum Produces Retrograde Amnesia

MARÍA E. CHÁVEZ, RIGOBERTO SALADO-CASTILLO,\* MANUEL SÁNCHEZ-ALAVEZ, GINA L. QUIRARTE, AND ROBERTO A. PRADO-ALCALÁ<sup>1</sup>

*Physiology Department, Faculty of Medicine, National University of México, P.O. Box 70-250, México, D. F. 04510, México; and*  
*\*Faculty of Medicine, University of Panamá, Panama City, Panama*

Although it is well established that the striatum contains both local and projection GABA neurons, little is known about their possible role in memory storage. We now report that in the Wistar rat, intrastriatal post-training injection of microgram quantities of bicuculline or picrotoxin, two GABA antagonists with different modes of action, induced retrograde amnesia of inhibitory avoidance, in concordance with the effects of injections of picrotoxin into the substantia nigra. These results suggest that GABA activity of the nigrostriatal system is involved in cognitive functions. © 1996 Academic Press, Inc.

The early report of Breen and McGaugh (1961) that systemic administration of picrotoxin resulted in improved learning has been corroborated in many studies (e.g., Brioni & McGaugh, 1988; Bovet, McGaugh, & Oliverio, 1966; Castellano & McGaugh, 1990). Opposite results of recent studies (Nabeshima, Noda, & Kameyama, 1988) have led to the proposition of different mechanisms of action of GABAergic blockers to explain these apparent discrepancies (Cruz-Morales, Quirarte, Díaz del Guante, & Prado-Alcalá, 1993). At a more localized level, it has been shown that injections of drugs that modify GABAergic activity into structures known to participate in cognitive functions (e.g., amygdala, hippocampus, nucleus basalis magnocellularis, septum, and substantia nigra) also modify memory processing (Brioni, Nagahara, & McGaugh, 1989; Brioni, Decker, Gamboa, Izquierdo, & McGaugh, 1990; Castellano, Brioni, Nagahara, & McGaugh, 1989; Chrobak, Stackman, & Walsh,

1989; Givens & Olton, 1990; Izquierdo, Da Cunha, Rosat, Jerusalinsky, Ferreira, & Medina, 1992; Kim & Routtenberg, 1976b; Majchrzak, Brailowsky, & Will, 1990; Nagahara, Brioni, & McGaugh, 1992; Nagel & Huston, 1988).

The participation of striatal dopaminergic and cholinergic neurotransmission in memory is also well documented. Thus, intrastriatal injections of drugs that alter striatal dopaminergic (Kim & Routtenberg, 1976a; Packard & White, 1991; White & Viaud, 1991) and cholinergic neurotransmission (Haycock, Deadwyler, Sideroff, & McGaugh, 1973; Neill & Grossman, 1970; Prado-Alcalá, Fernández-Ruiz, & Quirarte, 1993; Sandberg, Sanberg, Hanin, Fisher, & Coyle, 1984) induce significant changes in learning and memory of a wide variety of conditioned behaviors.

These data, and the known interactions of dopamine, acetylcholine, and GABA within the striatum (Bernath & Zigmond, 1990; Ellenbroek, Klockgether, Turski, & Schwarz, 1986; Osborne, O'Connor, Kehr, & Ungerstedt, 1991), would reasonably lead to the proposition that at this level GABA is also involved in memory. Surprisingly, little experimental evidence concerning the possible participation of striatal GABAergic activity in cognitive functions is available. To our knowledge, there is only one report briefly describing that injections of a GABA antagonist into the striatum of a control group did not interfere with retention of inhibitory avoidance (Brioni et al., 1989).

It was of interest, therefore, to further investigate the consequence of post-training intrastriatal injections of two GABA antagonists on memory consolidation, namely, picrotoxin (PTX), a drug which blocks chloride ion channels of the GABA<sub>A</sub> receptors, and bicuculline (BICU), a drug which acts

<sup>1</sup> Requests for reprints should be addressed to R. A. Prado-Alcalá, Department of Physiology, Faculty of Medicine, National University of México, P.O. Box 70-250, México, D. F. 04510, México. Fax: (525) 623-2241. E-mail: prado@unamvml.dgca.unam.mx. Supported by DGAPA. The excellent technical assistance of Carlos Medina and Joaquín Mendoza is acknowledged.

through competition with GABA for the same recognition site at this receptor. Since it is known that this class of drugs may induce seizure activity in rodents, which could potentially interfere with memory consolidation, the effects on gross motor activity of intrastriatal injections of PTX and BICU were also evaluated.

## METHODS

### Animals

Experimentally naive male Wistar rats (250–350 g) were studied; they were individually housed in a temperature-controlled environment and had free access to solid food and tap water in their home cages. They were kept under these conditions starting at least 5 days before the experiments were initiated. Under Nembutal anesthesia (40 mg/kg) 105 animals were submitted to bilateral implantations of double-walled cannulae made of hypodermic needle tubing (inner, 27-gauge; outer, 21-gauge) aimed, in 88 rats, at the dorsal region of the striatum (A-P = bregma, L = 3.0 mm, DV = -3.5 mm from the dural surface) and in 16 subjects directed to the parietal cortex, with the same coordinates for striatum but at a depth of -0.5 mm (König & Klippel, 1963). After a recovery period of 6 to 8 days, training was begun. There was also a group of 10 unimplanted rats.

### Apparatus

Independent groups of rats were used to study the effects of PTX and BICU upon memory consolidation and upon drug-induced motor activity.

**Inhibitory avoidance.** Training and testing were carried out in a wooden box with two compartments of the same size (30 × 30 × 30 cm each), separated by a guillotine door. The lid of each compartment and the guillotine door were made of transparent, orange-colored lucite. The floor of one of the compartments was a grid made of aluminum bars (6 mm in diameter), separated 1.5 cm center-to-center. The V-shaped lateral walls of the second compartment were stainless steel and each was continuous with half the floor; there was a 1.5-cm slot separating each half-floor. Thus, when in this compartment, the rats were in contact with both walls, which could be electrified using a DC constant current stimulator, connected in series with a BRS/LVE pulse-former (10 pulses/s). Illumination was provided by a 10-W light bulb located in the center of the lid of the gridded compartment. The condi-

tioning box was located inside a dark, sound-deadening room, with a background masking noise (BRS/LVE, Model AU-902).

**Motor activity.** Gross motor activity of rats was monitored in a 45.0 × 45.0 × 20.0-cm dark-colored lucite box with sawdust covering the floor, located in a dimly lit sound-deadening room.

### Procedure

**Inhibitory avoidance.** During training, each animal was put inside the gridded compartment of the conditioning box; 10 s later the door between the compartments was opened and the latency to enter the darker (electrifiable) compartment with all four paws was measured. Once in the second compartment the door was closed and a footshock (0.2 mA) was administered through the stainless steel plates; after 5 s the door was reopened, thus allowing the animal to escape to the first compartment and to remain there for 30 s before being put back in its home cage. Upon the rat's escape the door was closed and the footshock was turned off. Twenty-four and 48 h later a test of retention was programmed exactly as the training session, except that the footshock was not delivered. If a rat did not cross within 600 s to the compartment where the footshock had been given the session was ended and a score of 600 was assigned.

**Motor activity.** Immediately after injection of a drug into the striatum (see below), each animal was put inside the lucite box, and its gross behavior was noted during 1 h by two experimenters.

### Treatments

The rats that were trained in inhibitory avoidance were randomly assigned to one of the following groups, injected once, bilaterally, into the striatum with PTX (0.062, 0.125, 0.25, 0.5, or 1.0 µg), with BICU (0.062 or 1.0 µg), or with isotonic saline solution (NaCl); two additional groups received the treatments in the parietal cortex (1.0 µg of PTX or 1.0 µg of BICU). Finally, there was a control group of 10 unoperated rats.

Additional groups of six rats each were injected once, also bilaterally, into the striatum with PTX (1.0, 2.0, or 4.0 µg; Sigma Chemical Co.) or with BICU (1.0, 2.0, or 4.0 µg; Sigma Chemical Co.) and then placed inside the activity box in order to observe their spontaneous behavior.

Drugs were dissolved in 2 µl of NaCl and injected 2 min after training, and the bilateral injection was performed outside the training-testing room; the

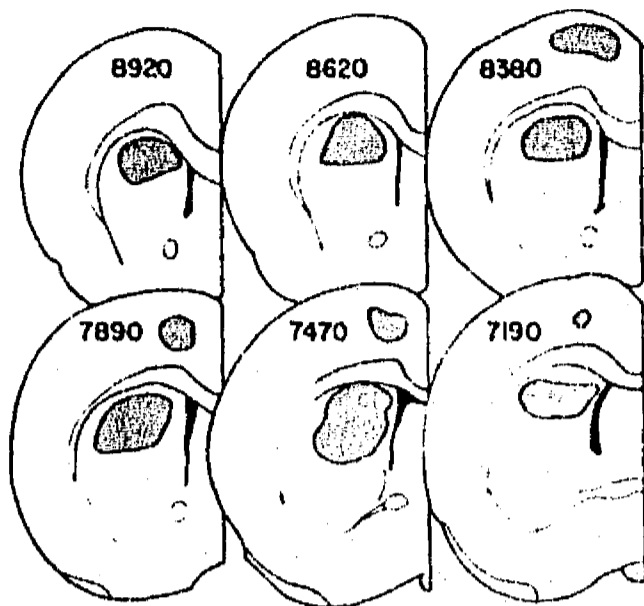


FIG. 1. Diagrammatic representation of histology sections, redrawn from König and Klippel (1963). Shaded areas represent the range of cannulae tip locations in the dorsal aspect of the anterior striatum and parietal cortex. Only cannulae placements of the right hemisphere are represented.

solutions were delivered at a rate of  $1 \mu\text{l}/30 \text{ s}$  through a 27-gauge needle connected to a Hamilton microliter syringe mounted on a slow-infusion pump (Sage, Model 355). After injecting, the needles were left inside the cannulae for 2 additional min. During this procedure the animals were not restrained by the experimenter and could move freely in their home cages, thus avoiding stress reactions that could interact with the effects of the treatments.

#### Histology

Once behavioral studies were concluded, cannulated rats were anesthetized and perfused intracardially with NaCl followed by 10% formaldehyde; their brains were excised and stored in formaldehyde for at least 1 week before coronal sections ( $50 \mu\text{m}$  thick) were made and stained with the Nissl method to determine the location of cannulae tips.

#### Statistics

Comparisons of training, escape, and retention latencies among the groups were made with use of the Kruskal-Wallis analysis of variance. When appropriate, the Mann-Whitney *U* test was computed to make comparisons between the main control group (injected with NaCl into the striatum) and each of the rest of the groups. The Wilcoxon-matched pairs test was used to compare retention scores at 24 and 48 h for each group.

## RESULTS

The histological analysis revealed that in 70 animals the tips of the cannulae had been lodged in the dorsal core of the striatum and in 13 animals in parietal cortex (Fig. 1). The remaining 22 rats with implants were discarded from any further analyses because their cannulae were not symmetrically implanted or their tips had been lodged outside the intended targets or suffered dislodgement. The final number of animals in each group is indicated in Fig. 2.

With respect to inhibitory avoidance, there were no significant differences among the groups regarding latencies to cross into or to escape from the shock compartment during the training session. Consequently, it may be stated that all groups had the same response capabilities and any observed differences in retention were due to the effects of treatments. When latencies of the 24-h retention test were analyzed, a highly significant treatment effect was found [ $H(10) = 52.04, p < .0001$ ]. The *U* test revealed that there were no significant differences between the main control group (injected with NaCl into the striatum) and each of the other control groups (untreated and cortical groups injected with PTX or BICU). In contrast, the NaCl-injected animals showed significantly higher retention latencies than the animals that had been injected with 0.25, 0.50, and 1.0  $\mu\text{g}$  of PTX and than those injected with 1.0  $\mu\text{g}$  of BICU into the striatum (*p*'s ranging between .05 and .0001; see Fig. 2).

As expected, when comparing retention scores of

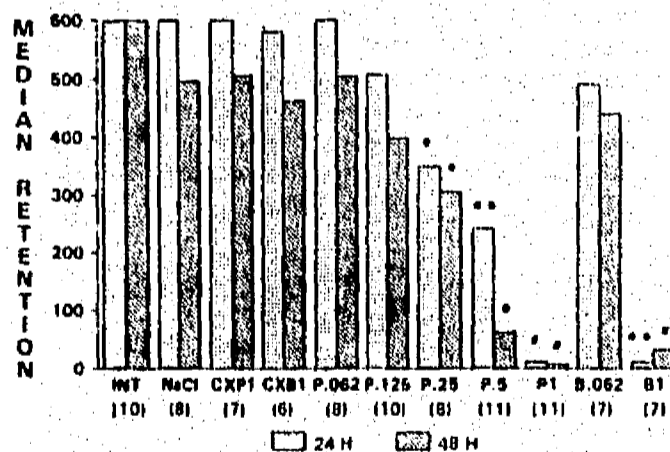


FIG. 2. Median retention scores at 24 and 48 h after training. Abbreviations are as follows: INT, intact rats; CX, rats with bilateral implantation of cannulae in the parietal cortex; the rest of the bars represent retention scores of rats with bilateral striatal cannulae. P.062-P1, B.062, and B1, doses in micrograms of picrotoxin and bicuculline, respectively. Probability values: \**p* < .05; \*\**p* < .03; \**p* < .005 vs the corresponding striatal group injected with isotonic saline solution (NaCl).

the 48-h test the differences among groups were still evident [ $H(10) = 49.18, p < .0001$ ]. The Wilcoxon-matched pairs test showed that there were no significant differences in the 48-h performance of each group with respect to its own performance during the 24-h test. Figure 2 depicts these results.

Regarding the effects of the drugs on open field behavior, those rats that had been injected with 4.0  $\mu\text{g}$  of PTX displayed a gradual increment in sniffing behavior, and after 15 min (mean 16.17 min) twitching of the anterior limbs was followed by generalized tonic-clonic seizures which subsided at about 60 min after the injections. The intrastriatal injection of 2.0  $\mu\text{g}$  of PTX induced rearing, digging on the bedding of the cage, and pronounced sniffing, as well as some degree of hyperkinesia, and twitching of abdominal musculature, starting at about 15 min postinjection; these behaviors diminished gradually and were no longer apparent at 60 min postinjection. In contrast, these abnormal behaviors were absent in the animals that had been injected with 1.0  $\mu\text{g}$  of PTX and with 1.0, 2.0, and 4.0  $\mu\text{g}$  of BICU.

#### DISCUSSION

The present results show that intrastriatal application of picrotoxin and bicuculline induces dose-dependent and relatively long-lasting impairments in the consolidation of memory. The fact that these two drugs, which interfere with GABAergic synaptic function through different mechanisms, produced amnesia strongly suggests that striatal GABAergic activity is involved in memory. Our data are apparently at variance with those of Brioni et al., (1989). They reported that injections of BICU into the posterior striatum (dorsal to the amygdala) did not alter inhibitory avoidance retention; this difference is conceivably due to a regional functional heterogeneity of GABA within the striatum (Girault, Spampinato, Savaki, Glowinski, & Besson, 1986).

Specificity of the amnesic effects was demonstrated by the lack of interference with the conditioned response in the groups that had been injected with the higher doses of GABAergic antagonists into the cortex and in those injected with NaCl into the striatum. It is unlikely that the amnesic effects were due to a generalized disturbance of neuronal or motor activity since the highest doses injected after inhibitory avoidance training (1.0  $\mu\text{g}$  of PTX and BICU) did not produce alterations in motor activity; only PTX, at the dose of 2.0  $\mu\text{g}$ , induced noticeable abnormal behavior and motor disturbances, and seizure activity was pro-

voked with 4.0  $\mu\text{g}$ , while all doses of BICU were ineffective. The latter result was not unexpected given the reported anti-convulsant action of intrastriatal injections of BICU (Turski, Cavalheiro, Calderazzo-Filho, Bortolotto, Klockgether, Ikonomidou, & Turski, 1989).

As stated earlier, the idea that GABA is involved in memory processes is supported by previous work where both systemic and intracerebral injections of GABA antagonists produce modifications in inhibitory avoidance behavior (Brioni, 1993; Cruz-Morales et al., 1993). It should be stressed that the main effect of injections of GABA blockers into the amygdala, hippocampus, and septum is an improvement in inhibitory avoidance (Brioni, 1993; Izquierdo et al., 1992), contrasting with our results and with those reported by Kim and Routtenberg (1976b) showing a retention disruption following post-trial PTX injection into the substantia nigra; these divergent effects could reflect dissimilar involvement of limbic and nigrostriatal GABA systems in memory processes, probably due to regional differences in the physiology of GABA.

To conclude, our data indicate that striatal GABA represents an important link in the process of memory consolidation.

#### REFERENCES

- Bernath, S., & Zigmond, M. J. (1990). Dopamine enhances striatal GABA release via an influence on the GABA uptake system. *Biogenic Amines*, 7, 465-473.
- Bovet, D., McGaugh, J. L., & Oliveiro, A. (1966). Effects of post-trial administration of drugs on avoidance learning in mice. *Life Sciences*, 5, 1309-1315.
- Breen, R. A., & McGaugh, J. L. (1961). Facilitation of maze learning with post-trial injections of picrotoxin. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54, 498-501.
- Brioni, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 28, 3-27.
- Brioni, J. D., & McGaugh, J. L. (1988). Post-training administration of GABAergic antagonists enhances retention of averasively motivated tasks. *Psychopharmacology*, 96, 505-510.
- Brioni, J. D., Nagahara, A. H., & McGaugh, J. L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, 487, 105-112.
- Brioni, J. D., Decker, M. W., Gamboa, L. P., Izquierdo, I., & McGaugh, J. L. (1990). Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. *Brain Research*, 522, 227-234.
- Castellano, C., & McGaugh, J. L. (1990). Effects of post-training bicuculline and muscimol on retention: Lack of state dependency. *Behavioral and Neural Biology*, 54, 156-164.
- Castellano, C., Brioni, J. D., Nagahara, A. H., & McGaugh, J. L. (1989). Post-training systemic and intra-amygdala ad-

- ministration of the GABA-B agonist baclofen impairs retention. *Behavioral and Neural Biology*, 52, 170-179.
- Chrobak, J. J., Stackman, R. W., & Walsh, T. J. (1989). Intra-septal administration of muscimol produced dose-dependent memory impairments in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 52, 357-369.
- Cruz-Morales, S. E., Quirarte, G. L., Díaz del Guante, M. A., & Prado-Alcalá, R. A. (1993). Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sciences*, 53, 1325-1330.
- Ellenbroek, B., Klockgether, T., Turksi, L., & Schwarz, M. (1986). Distinct sites of functional interaction between dopamine, acetylcholine and gamma-aminobutyrate within the neostriatum: An electromyographic study in rats. *Neuroscience*, 17, 79-88.
- Girault, J. A., Spampinato, U., Savaki, H. E., Glowinski, J., & Besson, M. J. (1986). In vivo release of [<sup>3</sup>H]gamma-aminobutyric acid in the rat neostriatum. I. Characterization and topographical heterogeneity of the effects of dopaminergic and cholinergic agents. *Neuroscience*, 19, 1101-1108.
- Givens, B. S., & Olton, D. S. (1990). Cholinergic and GABAergic modulation of septal area: Effect on working memory. *Behavioral Neuroscience*, 104, 849-855.
- Haycock, J. W., Deadwyler, S. A., Sideroff, S. I., & McGaugh, J. L. (1973). Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Experimental Neurology*, 41, 201-213.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. C., & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58, 16-26.
- Kim, H. J., & Routtenberg, A. (1976a). Retention deficits following post-trial dopamine injection in rat neostriatum. *Society for Neuroscience Abstracts*, 2, 631.
- Kim, H. J., & Routtenberg, A. (1976b). Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Research*, 113, 620-625.
- König, J. F. R., & Klippel, K. A. (1963). *The rat brain: A Stereotaxic atlas*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Majchrzak, M., Brailowsky, S., & Will, B. (1990). Chronic infusion of GABA and saline into the nucleus basalis magnocellularis of rats: Cognitive impairments. *Behavioral Brain Research*, 37, 45-56.
- Nabeshima, T., Noda, Y., & Kameyama, T. (1988). GABAergic modulation of memory with regard to passive avoidance and conditioned suppression tasks in mice. *Psychopharmacology*, 94, 69-73.
- Nagahara, A. H., Brioni, J. D., & McGaugh, J. L. (1992). Effects of intraseptal infusion of muscimol on inhibitory avoidance and spatial learning: Differential effects of pretraining and posttraining administration. *Psychobiology*, 20, 198-204.
- Nagel, J. A., & Huston, J. P. (1988). Enhanced inhibitory avoidance learning produced by posttrial injections of substance P into the basal forebrain. *Behavioral and Neural Biology*, 49, 374-385.
- Neill, D. B., & Grossman, P. S. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 71, 311-317.
- Osborne, P. G., O'Connor, W. T., Kehr, J., & Ungerstedt, U. (1991). In vivo characterization of extracellular dopamine, GABA and acetylcholine from the dorsolateral striatum of awake freely moving rats by chronic microdialysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 37, 93-102.
- Packard, M. G., & White, N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience*, 105, 295-306.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Ruiz, J., & Quirarte, G. L. (1993). Cholinergic neurons and memory. In T. W. Stone (Ed.), *Aspects of synaptic transmission: Acetylcholine, sigma receptors, CCK and eicosanoids, neurotoxins* (pp. 59-71). London/Washington: Taylor & Francis.
- Sandberg, K., Sanberg, P. R., Hanin, I., Fisher, A., & Coyle, J. T. (1984). Cholinergic lesion of striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. *Behavioral Neuroscience*, 98, 162-165.
- Turksi, L., Cavalheiro, E. A., Calderazzo-Filho, I. S., Bortolotto, Z. A., Klockgether, T., Ikonomidou, C., & Turksi, W. A. (1989). The basal ganglia, the deep pyriform cortex, and seizure spread: Bicuculline is anticonvulsant in the rat striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 86, 1694-1697.
- White, N. M., & Viaud, M. (1991). Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 55, 255-269.



## High Level of Footshock during Inhibitory Avoidance Training Prevents Amnesia Induced by Intranigral Injection of GABA Antagonists

G. G. COBOS-ZAPIAÍN, R. SALADO-CASTILLO, M. SÁNCHEZ-ALAVEZ, G. L. QUIRARTE, G. ROLDÁN-ROLDÁN, M. A. DÍAZ DEL GUANTE, AND R. A. PRADO-ALCALÁ<sup>1</sup>

*Department of Physiology, Faculty of Medicine, National University of México, P.O. Box 70-250, México, DF 04510, México*

Disruption of synaptic activity of a number of cerebral structures (e.g., neostriatum, amygdala, and thalamus) produces marked deficits in retention of instrumentally conditioned behaviors. When animals are given a relatively high number of training trials or high intensities of footshock during learning, however, such disruption is considerably less effective. Since there is a close anatomical and functional relationship between the neostriatum and the substantia nigra, it was of interest to determine whether enhanced training with a high level of footshock would prevent the reported amnesic state induced by injections of GABA antagonists into the latter structure. Rats were trained in a one-trial inhibitory task, using 0.2 or 0.4 mA, and then injected with microgram quantities of picrotoxin or bicuculline into the substantia nigra and posterior region of the zona incerta; retention was measured 24 h later. Only those groups that had been injected into the nigra and trained with 0.2 mA showed amnesia. These results support the hypotheses that (a) the normal activity of a set of structures is essential for the development of memory consolidation and (b) after an enhanced learning experience these structures may participate in memory consolidation, but are not necessary for the occurrence of this process. © 1996 Academic Press, Inc.

The involvement of the neostriatum (STR) and substantia nigra (SN) in memory processes is well documented (Divac & Oberg, 1979; Fibiger & Phillips, 1976; Huston & Staubli, 1978; Prado-Alcalá, Fernández, & Quirarte, 1993; Routtenberg & Holz-

<sup>1</sup>The authors gratefully acknowledge the excellent technical assistance of Joaquín Mendoza and Carlos Medina. Supported by DGAPA and PADEP. Address correspondence and reprint requests to R. A. Prado-Alcalá at the Center for the Neurobiology of Learning and Memory, Bonney Center, University of California at Irvine, Irvine, CA 92717-3800.

man, 1973; Thompson, Gibbs, Ristic, Cotman, & Yu, 1986; White & Viaud, 1991). Regarding the role of the STR in memory consolidation, it has been consistently found that treatments that produce retrograde amnesia of inhibitory avoidance or retention deficits of positively reinforced tasks become ineffective when administered after training with relatively high footshock intensities or with a high number of training sessions, respectively (e.g., Díaz del Guante, Rivas-Arancibia, Quirarte, & Prado-Alcalá, 1990; Giordano & Prado-Alcalá, 1986; Pérez-Ruiz & Prado-Alcalá, 1989; Prado-Alcalá & Cobos-Zapiaín, 1979).

Kim and Routtenberg (1976) reported that the injection of picrotoxin (PTX) into the SN after inhibitory avoidance training induced a disruption of retention. Along the same line, it has recently been found that post-training intrastriatal injections of PTX and bicuculline (BICU) also produce marked memory consolidation deficits (Chávez, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, & Prado-Alcalá, 1995). It thus seems that nigrostriatal GABA activity is necessary for the development of this mnemonic function.

Since enhanced learning experiences protect against memory deficits commonly observed after neural activity of the STR is disturbed, it was predicted that, given their close functional relationship, a similar protective effect would be found after interfering with GABAergic synaptic activity of the SN.

### METHODS

**Animals.** Experimentally naive male Wistar rats (250–350 g) were studied; they were individu-



ally housed in a temperature-controlled environment, and had free access to solid food and tap water in their home cages. They were kept in these conditions for at least 5 days before the experiments were initiated. Under Nembutal anesthesia (40 mg/kg) double-walled cannulae made with hypodermic needle tubing (inner, 27 gauge; outer, 21 gauge) were bilaterally implanted and aimed at the dorsal border of the SN compacta of 100 rats (A-P = -5.3, M-L = 2.5, D-V = -7.5) or at the posterior region of the zona incerta (ZI), overlying the SN (A-P = -4.8, M-L = 3.0, D-V = -6.8) of 12 rats, according to the coordinate system of König and Klippel (1963). After a recovery period of 6 to 8 days training was begun. Control groups of unimplanted rats were also studied.

**Apparatus.** Training and testing were carried out in a wooden box with two compartments of the same size (30 × 30 × 30 cm each), separated by a guillotine door. The lid of each compartment and the guillotine door were made of transparent, orange-colored lucite. The floor of one of the compartments was a grid made of aluminum bars (6 mm in diameter), separated 1.5 cm center-to-center. The V-shaped lateral walls of the second compartment were stainless steel and each was continuous with half the floor; there was a 1.5-cm slot separating each half-floor. Thus, when in this compartment, the rats were in contact with both walls, which could be electrified using a DC constant current stimulator, connected in series with a BRS/LVE pulse former (10 pulses/s; footshock intensities will be defined below. Illumination was provided by a 10-W light bulb located in the center of the lid of the gridded compartment. The conditioning box was located inside a dark, sound-deadening room, with a background masking noise (BRS/LVE, Model AU-902).

**Procedure.** During training each animal was put inside the gridded compartment of the conditioning box; 10 s later the door between the compartments was opened and the latency to enter the darker (electrifiable) compartment with all four paws was measured (acquisition latency). Once in the second compartment the door was closed and a footshock (0.2 or 0.4 mA) was administered through the stainless steel plates; after 5 s the door was reopened, thus allowing the animal to escape to the first compartment and to remain there for 30 s before being put back in its home cage; the escape latency was also computed. Upon escaping the door was closed and the footshock was turned off. Twenty-four hours later a test of retention was programmed exactly as the training session, except that the footshock was

not delivered. If a rat did not cross within 600 s to the compartment where the footshock had been given the session was ended and a score of 600 was assigned.

**Treatments.** One bilateral injection of PTX (Sigma), of BICU (Sigma), dissolved in isotonic saline solution (SAL), or of SAL alone was made through the implanted cannulae 2 min after training. Drugs were dissolved in 0.5  $\mu$ l of SAL and injected 2 min after training; the bilateral injection was performed outside the training-testing room and the solutions were delivered at a rate of 0.5  $\mu$ l/30 s through a 27-gauge needle connected to a Hamilton microliter syringe mounted on a slow-infusion pump (Sage, Model 355). After injecting, the needles were left inside the cannulae for 2 additional minutes. During this procedure the animals were not restrained by the experimenter and could move freely in their home cages, thus avoiding stress reactions that could interact with the effects of the treatments.

Eight groups of rats were trained with 0.2 mA; unimplanted, injected into the SN with SAL, PTX (0.25 or 0.5  $\mu$ g), BICU (0.5 or 1.0  $\mu$ g), or into the ZI with 0.5  $\mu$ g of PTX; the eighth group was injected, 15 min after training, with 0.5  $\mu$ g of PTX into the SN.

Four additional groups were trained with 0.4 mA, unimplanted, and injected into the SN with SAL, PTX (0.5  $\mu$ g), or BICU (1.0  $\mu$ g).

**Histology.** Once behavioral studies were concluded, cannulated rats were anesthetized and perfused intracardially with SAL followed by 10% formaldehyde; their brains were excised and stored in formaldehyde for at least 1 week before coronal sections (50  $\mu$ m thick) were made and stained with the Nissl method to determine the location of cannulae tips.

**Statistics.** The nature of the data obtained from the main behavioral test (retention latency) did not allow the use of parametric statistics because of the ceiling imposed by the experimenters (600 s). For this reason, the Kruskal-Wallis analysis of variance was computed, separately, for acquisition, escape, and retention latencies among the groups. Since the main objective of this study was to determine whether high and low footshock intensities would have a differential effect on memory, both footshock intensities were included in one Kruskal-Wallis test. In addition, separate Kruskal-Wallis tests were computed for each drug condition (PTX and BICU). When appropriate, the Mann-Whitney *U* test was used to make comparisons between every combination of pairs of groups in each condition (Siegel, 1956).

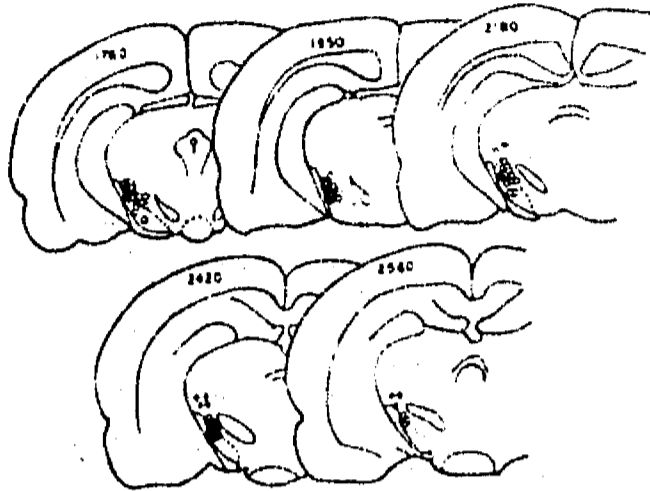


FIG. 1. Schematic representation of cannulae tips located in the area of the substantia nigra (●) and in the posterior zona incerta (○). Only cannulae placements in the left side of the brain are shown. Redrawn from König and Klippel (1963).

## RESULTS

Figure 1 depicts the location of cannulae tips. Only those animals with cannulae placements inside the SN compacta, or immediately above it, and those located in the posterior ZI, were considered for statistical analyses.

No reliable differences were found when comparing acquisition and escape latencies among the groups in any of the analyses of variance. In contrast, highly significant differences were evident when retention latencies among all the groups were analyzed [ $H(11) = 41.917, p < .00016$ ]. The same was true when the analyses were made according to the drug condition [PTX,  $H(4) = 17.405, p < .008$ ; BICU,  $H(2) = 8.7754, p < .02$ ].

Pairwise comparisons (*U* test) demonstrated that there were no significant differences between any of the groups, except for the SN animals that had been injected, 2 min after training, with 0.5  $\mu\text{g}$  of PTX or 1.0  $\mu\text{g}$  of BICU which had lower retention scores than each of the rest of the groups (*p*'s ranging from .025 to .001). Last, those two groups did not differ from each other. Figure 2 shows these results and the number of animals in each group.

## DISCUSSION

The statistical analyses showed that there were no significant differences among the groups regarding acquisition and escape latencies. These results indicate that all groups had the same response capabilities as well as the same reactivity to the footshock

and that any differences in retention performance can be attributed to the effects of the treatments.

The present results confirm those of Kim and Routtenberg (1976): blockade of GABAergic activity of the SN, induced by PTX injections, produces marked impairments in retention of inhibitory avoidance; this effect was also found after BICU injections. The fact that these two drugs have different mechanisms of action (PTX blocks chloride ion channels of the GABA<sub>A</sub> receptors, while BICU acts through competition with GABA for the same recognition site at this receptor) (Cooper, Bloom, & Roth, 1991; Johnston, 1991; Lunt, 1991) increases the confidence that the retention deficits were due to a disruption of GABA neurotransmission.

In contrast with the present results, with those reported by Kim and Routtenberg (1976) showing a retention disruption following post-trial PTX injection into the substantia nigra, and with the recent finding that intrastriatal infusions of PTX and BICU also produce amnesia (Chavez et al., 1995) are the reports showing that the main effect of injections of GABA blockers into the amygdala, hippocampus, and septum is an improvement in inhibitory avoidance (Brioni, 1993; Izquierdo et al., 1992). These divergent effects could reflect dissimilar involvement of limbic and nigrostriatal GABA systems in memory processes, probably due to regional differences in the physiology of GABA.

It is reasonable to assume that the deficit in reten-

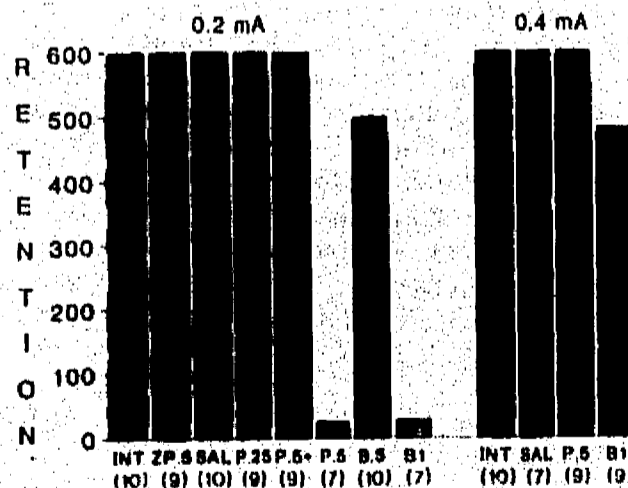


FIG. 2. Retention scores (seconds) of groups trained in inhibitory avoidance with 0.2 or 0.4 mA. INT, intact rats; ZP.5, animals injected in the posterior zona incerta with 0.5  $\mu\text{g}$  of picrotoxin; the rest of the groups were injected in the substantia nigra with isotonic saline (SAL), 0.25 (P.25) or 0.5 (P.5)  $\mu\text{g}$  of picrotoxin, 0.5 (B.5) or 1.0 (B1)  $\mu\text{g}$  of bicuculline; those injections were administered 2 min after training. P.5+ refers to a group injected into the substantia nigra, 15 min after training, with 0.5  $\mu\text{g}$  of picrotoxin. Figures within parenthesis represent sample size.

tion observed in animals trained with 0.2 mA was specifically due to GABAergic blockade of the SN: animals injected with PTX into the ZI and those injected with SAL into the SN had as good retention scores as unimplanted animals. We can also discard the possibility that the deficit could have been due to interference with somatomotor, perceptual, or motivational functions because all experimental animals were treated after training and were tested 24 h later. In other words, these animals were trained and tested in a nondrugged state. The lack of effect of PTX injection into the SN administered 15 min after training indicates that the disturbance in retention was not due to a proactive disturbance with performance, but to an interference with memory consolidation.

The prediction that an increment of the learning experience would produce a protection against memory deficits induced by interference with synaptic activity of the SN was fulfilled. The injections of PTX and BICU did not prevent the development of memory consolidation of inhibitory avoidance when a relatively high intensity of footshock was administered during training. This fact also supports the idea that the detrimental effects of these drugs, seen in animals trained with 0.2 mA, were not due to interference with simple execution, but rather to a memory deficit. If such had been the case, the overreinforced animals would have also shown deficits in the avoidance task.

There is a growing body of evidence showing that a wide variety of treatments that produce retention deficits become ineffective when training parameters, such as level of footshock or number of training trials are augmented (e.g., Beninger, Phillips, & Fibiger, 1983; Cruz-Morales, Durán-Arévalo, Díaz del Guante, Quirarte, & Prado-Alcalá, 1992; Flood, Bennett, Orme, & Rosenzweig, 1975; Flood, Bennett, Orme, Rosenzweig, & Jarvik, 1978; Markowitsch, Kessler, & Streicher, 1985; Parent, Tomaz, & McGaugh, 1992; Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García, & Prado-Alcalá, 1993; Thatcher & Kimble, 1966).

Taken together, these data lend strong support to the hypothesis (Prado-Alcalá, 1995) that during learning, mediated by low levels of reinforcement or number of training trials, the activity of a number of cerebral structures is required for memory consolidation; these structures would be functionally connected in series (since functional deficits of any one of them produces deficiencies on memory). Marked deficits in retention of inhibitory avoidance are seen after interference with normal activity of the amygdala, neostriatum, and substantia nigra. In cases

where the magnitude of the learning experience is increased, however, a significant sparing of retention is observed despite such interference (Parent et al., 1992; Pérez-Ruiz & Prado-Alcalá, 1989; Thatcher & Kimble, 1966; present experiment). Thus, in conditions of an enhanced learning experience, these structures would suffer a functional rearrangement, becoming connected in parallel. In this instance, disturbances in the functional state of any of these structures would not result in retention deficits, because the activity of those remaining active would be sufficient to elaborate the memory store.

The mechanisms responsible for the lack of effect of GABAergic blockade of the nigra after training with a relatively high intensity of footshock during training, and for the hypothetical functional rearrangement expressed above might be related to central and peripheral events triggered by the increased aversive stimulation. For example, stressful situations induce the release of epinephrine from the adrenal medulla, which has been shown to modulate retention (McGaugh, 1989). A dose of epinephrine that induces good retention of inhibitory avoidance trained with a mild footshock produces similar plasma levels of this hormone to those observed in rats trained with relatively high footshock intensities (Gold & McCarty, 1981; McCarty & Gold, 1981). Similarly, plasma glucose levels vary according to footshock intensity used during training (Hall & Gold, 1986) and has dose-dependent effects on retention of inhibitory avoidance (Gold, 1986).

#### REFERENCES

- Beninger, R. J., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1983). Prior training and intermittent retraining attenuate pimozide-induced avoidance deficits. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *18*, 619-624.
- Brioni, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, *28*, 3-27.
- Chavez, M. E., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G. L., & Prado-Alcalá, R. A. (1995). Post-training injection of GABAergic antagonists into the striatum produces retrograde amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, *63*, 296-300.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (1991). *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York: Oxford Univ. Press.
- Cruz-Morales, S. E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M. A., Quirarte, G., & Prado-Alcalá, R. A. (1992). A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, *57*, 256-259.
- Díaz del Guante, M. A., Rivas-Arancibia, S., Quirarte, G., & Prado-Alcalá, R. A. (1990). Over-reinforcement protects against memory deficits induced by muscarinic blockade of

- the striatum. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos, México*, **38**, 49-53.
- Divac, I., & Oberg, R. G. E. (1979). *The neostriatum*. Oxford: Pergamon.
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1976). Retrograde amnesia after electrical stimulation of the substantia nigra: Mediation by the dopaminergic nigrostriatal bundle. *Brain Research*, **116**, 23-33.
- Flood, J. F., Bennett, E. L., Orme, A. E., & Rosenzweig, M. R. (1975). Effects of protein synthesis inhibition on memory for active avoidance training. *Physiology and Behavior*, **14**, 177-184.
- Flood, J. F., Bennett, E. L., Orme, A. E., Rosenzweig, M. R., & Jarvik, M. E. (1978). Memory modification of anisomycin-induced amnesia by stimulants and depressants. *Science*, **199**, 324-326.
- Giordano, M., & Prado-Alcalá, R. A. (1986). Retrograde amnesia produced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **24**, 905-909.
- Gold, P. E. (1986). Glucose modulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, **45**, 342-349.
- Gold, P. E., & McCarty, R. (1981). Plasma catecholamines: Changes after footshock and seizure-producing frontal cortex stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, **31**, 247-260.
- Hall, J. L., & Gold, P. E. (1986). The effects of training, epinephrine, and glucose injections on plasma glucose levels in rats. *Behavioral and Neural Biology*, **46**, 166-167.
- Huston, J. H., & Staubli, U. (1978). Retrograde amnesia produced by post-trial injection of substantia P into substantia nigra. *Brain Research*, **159**, 468-472.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Rosal, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. C., & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, **58**, 16-26.
- Johnston, G. A. R. (1991). GABA<sub>A</sub> antagonists. *Seminars in the Neurosciences*, **3**, 205-210.
- Kim, H. J., & Routtenberg, A. (1976). Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Research*, **113**, 620-625.
- König, J. F. R., & Klippel, R. A. (1963). *The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Lunt, G. G. (1991). GABA and GABA receptors in invertebrates. *Seminars in the Neurosciences*, **3**, 251-258.
- Markowitsch, H. J., Kessler, J., & Streicher, M. (1985). Consequences of serial cortical, hippocampal, and thalamic lesions and of different lengths of overtraining on the acquisition and retention of learning tasks. *Behavioral Neuroscience*, **99**, 233-258.
- McCarty, R., & Gold, P. E. (1981). Plasma catecholamines: Effects of footshock level and hormonal modulators of memory storage. *Hormones and Behavior*, **15**, 168-182.
- McGaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Hormones and Behavior*, **15**, 168-182.
- Parent, M. B., Tomaz, C., & McGaugh, J. L. (1992). Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory-impairing effects of posttraining N-methyl-D-aspartate-induced amygdala lesions. *Behavioral Neuroscience*, **106**, 789-797.
- Pérez-Ruiz, C., & Prado-Alcalá, R. A. (1989). Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: Protective effect of the negative reinforcer. *Brain Research Bulletin*, **22**, 599-603.
- Prado-Alcalá, R. A. (1995). Serial and parallel processing during memory consolidation. In J. L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, & R. A. Prado-Alcalá (Eds.), *Plasticity in the central nervous system. Learning and memory* (pp. 57-65). New Jersey: Erlbaum.
- Prado-Alcalá, R. A., & Cobos-Zapiaín, G. 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. A., & Cobos-Zapiaín, G. G. (1979). Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram. *Brain Research*, **172**, 577-583.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Ruiz, J., & Quirarte, G. (1993). Cholinergic neurons and memory. In T. W. Stone (Ed.), *Synaptic transmission 2* (pp. 57-69). London: Taylor and Francis.
- Quirarte, G. L., Cruz-Morales, S. E., Cepeda, A., García-Montañez, M., Roldán-Roldán, G., & Prado-Alcalá, R. A. (1994). Effects of central muscarinic blockade on passive avoidance: Anterograde amnesia, state dependency, or both? *Behavioral and Neural Biology*, **62**, 15-20.
- Quirarte, G. L., Cruz-Morales, S. E., Diz del Guante, M. A., García, M., & Prado-Alcalá, R. A. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, **32**, 521-524.
- Routtenberg, A., & Holzman, N. (1973). Memory disruption by electrical stimulation of substantia nigra, pars compacta. *Science*, **181**, 83-86.
- Siegel, S. (1956). *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. Tokyo: McGraw-Hill/Kogakusha.
- Thutcher, R. W., & Kimble, D. P. (1966). Effect of amygdaloid lesions on retention of an avoidance response in overtrained and non-overtrained rats. *Psychonomic Science*, **6**, 9-10.
- Thompson, R., Gibbs, R. B., Ristic, G. A., Cotman, C. W., & Yu, J. (1986). Learning deficits in rats with early neurotoxic lesions to the globus pallidus, substantia nigra, median raphe, or pontine reticular formation. *Physiology and Behavior*, **37**, 141-151.
- White, N. M., & Viaud, M. (1991). Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behavioral and Neural Biology*, **55**, 255-269.

## Effects of Regional GABAergic Blockade of the Striatum on Memory Consolidation

RIGOBERTO SALADO-CASTILLO,\* MIGUEL A. DIAZ DEL GUANTE,† RAÚL ALVARADO,‡ GINA L. QUIRANTE,†  
AND ROBERTO A. PRADO-ALCALÁ†<sup>1</sup>

*†Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-250, México, D.F., México 04510; \*Escuela de Psicología, Universidad de Panamá, Panamá; and ‡Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F., México*

The prediction was made that blocking the action of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in different regions of the striatum, through local injection of picrotoxin, would produce differential amnesic effects. Rats were trained in an inhibitory avoidance task, and a retention test was carried out 24 h later. Posttraining injection of picrotoxin (1  $\mu$ g/1  $\mu$ l) into posteroventral and lateral regions produced strong amnesia; an intermediate degree of impairment was found when delivered at dorsomedial regions; and no retention deficit was found when given to the ventromedial aspect of the anterior striatum. In sum, the retention impairments were consistently higher in posterior and lateral striatal regions than in the anterior and medial regions. The present findings support the concept that striatal GABAergic activity is involved in memory functions and also provide further evidence of neurochemical heterogeneity within the striatum regarding memory consolidation. © 1996

Academic Press, Inc.

In recent years, clinical and experimental findings regarding the neurobiological analysis of memory have drawn special attention to the cerebral cholinergic systems (for reviews see: Bartus, Dean, Beer, & Lippa, 1982; Davies, 1985; Decker & McGaugh, 1991; Prado-Alcalá, Fernández-Ruiz, & Quirarte, 1993; Russell, 1982). One line of research has focused on the involvement of the striatal cholinergic system in

The authors express their gratitude to Drs. R. W. Russell and L. Cahill for their helpful comments on the manuscript and acknowledge the expert technical assistance of Joaquín Manjarrés and Joaquín Mendoza. Supported by DGAPA. Requests for reprints should be addressed to R. A. Prado-Alcalá, Physiology Department, Faculty of Medicine, National University of México, P.O. Box 70-250, México, D.F., México 04510.

cognition. It has been found that striatal acetylcholine (ACh) is critically involved in acquisition, storage, and retrieval of conditioned behaviors (Hermández-Rattoni, Sánchez, & Prado-Alcalá, 1989; Prado-Alcalá, 1989). Furthermore, a regional specificity has been demonstrated within the striatum for induction of amnesia by posttraining microinjection of anti-muscarinic drugs. The first report of a differential effect of scopolamine applications to dorsal and ventral striatum on the acquisition of active avoidance behavior was published by Neill and Grossman (1970): Impairment of acquisition was only observed with dorsal cholinergic blockade. Later, it was shown that injections of scopolamine impaired, and choline enhanced, performance of a previously learned active avoidance response when the drugs were administered in the posterior, but not anterior, striatum (Prado-Alcalá, Cepeda, Verduzco, Jiménez, & Ortega, 1984). Likewise, the effects of injections of anti-muscarinic drugs into the anterior and posterior regions of the striatum have been tested on retention of lever-pressing (Hermández-Rattoni, Mújica-González, & Prado-Alcalá, 1986), spatial alternation (Prado-Alcalá, Hernández-Rattoni, Velázquez-Martínez, & Bacha, 1978), and inhibitory avoidance tasks (Prado-Alcalá, Cruz-Morales, & López-Miro, 1980). Except for lever-pressing, only blockade of cholinergic activity in the anterior striatum produced a retention impairment.

It is important to note that striatal ACh is not functionally isolated from other neurotransmitters within or outside this structure. It is well known, for example, that neuroleptics enhance the release of ACh in the striatum, while stimulants of dopamine (DA) receptors decrease such release; furthermore,

dopaminergic drugs antagonize the neuroleptic-induced release of ACh (Bartholini, Stadler, Gadea-Ciria, & Lloyd, 1977). There is also a close functional relationship between  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and DA and ACh. Overall, GABA exerts an inhibitory influence on striatal dopaminergic and cholinergic neuronal activity (Bartholini, Scatton, Worms, Zivkovic, & Lloyd, 1982; Racagni, Cattabeni, & Groperti, 1979).

It is reasonable to assume that the interference with normal activity of any of these functionally interrelated striatal neurotransmitters should hinder mnemonic functions, as is the case of striatal cholinergic activity. Direct tests of the involvement of striatal DA in learning and memory have been carried out. For example, it was demonstrated that stimulation of striatal DA receptors significantly improves performance in radial maze tasks (Packard & White, 1991), conditioned emotional responses (White & Viaud, 1991), and lever-pressing (Kelley & Delfs, 1991); in contrast, striatal injection of neurotoxins that produce permanent damage to dopaminergic neurons induced significant learning deficits (Kao & Powell, 1988; Robbins, Giardini, Jones, Reading, & Sahakian, 1990). A functional dissociation of different striatal regions can be demonstrated after manipulation of dopaminergic activity in relation to a variety of learning tasks (Kelley & Delfs, 1991; Neill & Hurdon, 1978; Neill, Peay, & Gold, 1978; White & Viaud, 1991), suggesting that the functional heterogeneity of the striatum with regard to learning is not restricted to ACh.

It is surprising that, in spite of the well-known interactions among ACh, DA, and GABA, so little is known about the participation of striatal GABA in memory processes. To our knowledge, there is only one published study that directly explored this possibility. It was found that posttrial injections of picrotoxin (PTX) and bicuculline into the dorsal aspect of the anterior striatum induced retrograde amnesia of inhibitory avoidance learning (Chávez, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, & Prado-Alcalá, 1995).

The purpose of this study was twofold: (a) to corroborate the reported amnesic effect of posttraining injection of PTX into the striatum and (b) to determine if, as in the case of cholinergic and dopaminergic activity, there is a regional differentiation of GABA involvement in memory processes within the striatum. Thus, the present work deals with a detailed analysis of the effects of PTX administered to different striatal regions on memory consolidation of inhibitory avoidance.

## METHODS

*Animals.* Experimentally naive male Wistar rats, weighing between 250 and 350 g were used. They were individually housed and had free access to solid food and tap water in their home cages. Under Nembutal anesthesia (40 mg/kg) double-walled cannulae (inner 21- and outer 27-gauge hypodermic needle tubing) were unilaterally implanted into either left or right striatum or parietal cortex. The results of experiments showing a relatively gross topographical differentiation within the striatum with respect to both positively (Prado-Alcalá et al., 1978) and negatively (Neill & Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 1980; Prado-Alcalá, Maldonado, & Vazquez-Nin, 1979) conditioned behaviors led us to subdivide the striatum into seven regions for a finer analysis, using different sets of stereotaxic coordinates. The seven regions were selected so as to include most of the striatum (A-P = -0.8 to 4.0, M-L = 1.5 to 5.4, D-V = -3.0 to -7.6). Stereotaxic coordinates were obtained from Paxinos and Watson (1982).

The regions were defined as follows: antero-dorso-medial (ADM), antero-dorso-lateral (ADL), antero-ventro-medial (AVM), antero-ventro-lateral (AVL), postero-dorso-medial (PDM), postero-dorso-lateral (PDL), and posteroventral (PV). The boundary between the anterior and posterior regions was defined as the coronal plane 2.0 mm anterior to bregma. At each A-P level the medial-lateral dividing line was taken as half the distance between the most medial and most lateral extent of the striatum for that section; similarly, the dorsal-ventral dividing line was halfway between the most dorsal and most ventral extent of the striatum for a given section.

The tips of the cortical cannulae of a control group were aimed at the parietal cortex (A-P = -0.8, M-L = 4.5, D-V = -0.5), within the anteroposterior limits of the cannulae placements of the posterior striatum. The rats were allowed 7 days to recover from the surgical procedures before training was initiated. A group of unimplanted (UI) animals was also studied.

*Apparatus.* Training and testing were carried out in a wooden box with two compartments of the same size (30 x 30 x 30 cm each), separated by a guillotine door. The lid of each compartment and the guillotine door were made of orange-colored lucite. The floor of one of the compartments was a grid made of aluminum bars (6 mm in diameter), separated 1.6 cm center to center. The V-shaped lateral walls of the second compartment were stainless steel, and each was continuous with half the floor; there was a 1.6-cm slot separating each half-floor. Thus, when in this com-



partment, the rats were in contact with both walls and floor, which could be electrified using a DC constant current stimulator, connected in series with a BRS/LVE pulse-former (10 pulses/s). Illumination was provided by a 10-W lightbulb located in the center of the lid of the compartment with the grid. Shock delivery and measurement of latencies to cross from one compartment to the other one were accomplished by use of automated equipment. The conditioning box was located inside a dark, sound-deadening room, provided with background masking noise (BSR/LVE, Model AU-902).

**Training and testing.** During training each animal was put inside the compartment of the conditioning box which contained the grid. Ten seconds later the door between the compartments was opened and the latency to enter the darker (electrifiable) compartment with all four paws was measured. Once in the second compartment the door was closed and a 0.2-mA footshock was delivered through the stainless steel plates; after 5 s the door was reopened, thus allowing the animal to escape to the first compartment and to remain there for 30 s before being put back in its home cage. After escaping, the door was closed and the footshock was turned off. Twenty-four hours later a test of retention was programmed exactly as the training session, except that the footshock was omitted. If a rat did not cross within 600 s to the compartment where the footshock had been given the session was ended and a score of 600 was assigned.

**Treatments.** Two minutes after training each operated animal was injected once with 1  $\mu$ g of PTX (Sigma) through the implanted cannula into one of the seven striatal regions or into the parietal cortex. There were four control groups: (a) the unimplanted group (UI) and those injected with (b) isotonic saline solution (Na) into the posteroventral striatum (PV-Na), (c) with 1  $\mu$ g of PTX into the parietal cortex (CX), or (d) with 1  $\mu$ g of PTX into the posteroventral striatum 1 h after training (PV+).

The dose of PTX used in the present study was chosen based on the outcome of a recent experiment from our laboratory, which showed that a dose of 4  $\mu$ g of PTX injected into the striatum induced epileptic seizures, 2  $\mu$ g only produced pronounced sniffing and some degree of hyperactivity, while 1  $\mu$ g did not induce any noticeable motor disturbances but did produce retrograde amnesia (Chávez et al., 1995). The injection procedure was carried out in a different room from that in which training and testing took place. The single injection, in a volume of 1  $\mu$ l through the cannula, was delivered at a rate of 1  $\mu$ l/60 s; after injecting the solution, the injector was left inside

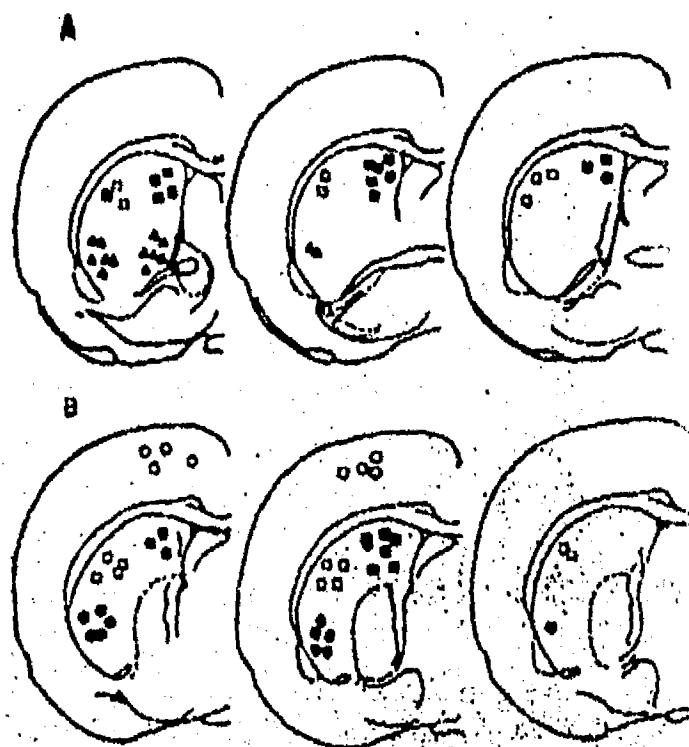


FIG. 1. Schematic representation of location of cannulae tips in the seven striatal regions that were explored. Anterior (A) and posterior (B) regions with dorsomedial (filled squares), dorsolateral (open squares), ventromedial (filled triangles), ventrolateral (open triangles), and posteroventral (filled circles) placements. Open circles represent cortical cannulae tips. The number of placements shown is less than actual number of implanted cannulae because of overlapping sites. Redrawn from Paxinos and Watson (1982).

the cannula for an additional minute. During the procedure the rats could move freely in their home cages, thus minimizing stress reactions that could interact with the effects of the treatments.

**Electrographic recording.** To determine whether intrastriatal injection of PTX had produced abnormal electrographic (EEG) activity that might be related to the amnesic effect of this drug (see Results), a double-walled cannula was implanted into the posteroventral striatum of eight rats. Bipolar stainless steel electrodes (80  $\mu$ m in diameter) were also chronically inserted into the ipsilateral amygdala and into both frontal cortices of these rats. Seven days later EEG's were recorded (with a Grass Model 7 polygraph) in the awake animals during a 10-min period to establish baseline activity. Immediately thereafter PTX (1.0  $\mu$ g/1.0  $\mu$ l) was injected into PV, with continuous recording for an additional 60 min.

**Histology.** Upon completion of the experiment, all implanted rats were deeply anesthetized and perfused, intracardially, with isotonic saline followed by 10% Formalin; their brains were removed and kept

in Formalin for at least 1 week before coronal sections (50  $\mu$ m thick) were made and stained (Nissl method) in order to determine the location of cannulae and electrode tips.

**Statistics.** Because the measurement of retention was truncated at 600 s, nonparametric statistics were used in analyzing the results. Independent Kruskal-Wallis analyses of variance were computed for acquisition, escape, and retention latencies. When appropriate, the Mann-Whitney *U* test was used to compare each group with each of the other groups.

## RESULTS

**Histology.** The histological analysis revealed that in 11 animals' cannulae tips had not been lodged in the intended targets; for this reason these animals were discarded from the experiment and the data collected from them was not included in the statistical analyses. Figure 1 depicts the location of cannulae tips of striatal placements; the tips of the cortical cannulae were located in the parietal cortex, within the anteroposterior limits of the cannulae placements of the posterior striatum.

Cortical electrode tips were found to be located in the frontal pole of the cerebral hemisphere; the amygdalar electrode tips were lodged in the region of the basomedial and basolateral nuclei.

**Inhibitory avoidance.** The analysis of variance showed that there were no significant differences among the groups regarding training [ $H(10) = 14.637, p = .145$ ] and escape [ $H(10) = 11.904, p = .291$ ] latencies. In contrast, there were highly significant differences in latencies during the retention test [ $H(10) = 32.167, p = .0004$ ]. The *U* tests showed that the four control groups (UI, UX, and those injected into the PV with saline or with PTX 1 h after training) did not differ from each other. It was also found that none of these groups differed significantly from the AVM group injected with PTX. The UI animals had reliably higher retention scores than each of the rest of the groups that had been treated with PTX 2 min after training (ADM, PDM, AVL, PDL, ADL, and PV; *p*'s ranging from .001 to .05). Finally, the PV group had a significantly lower score than the AVM and ADM groups (*p*'s .007 and .01, respectively). Figure 2 depicts those results as well as the number of animals in each group.

The finding that the lateral and posterior experimental groups showed a clear tendency to perform less well than the anterior and medial groups prompted us to regroup the data, according to the

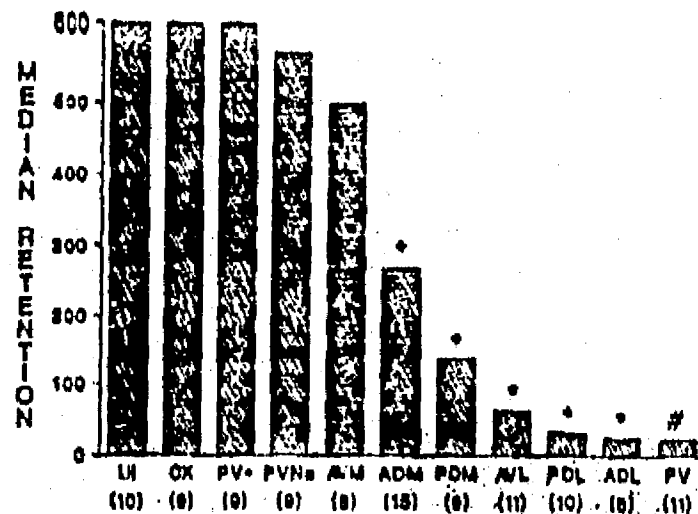


FIG. 2. Median retention scores (seconds) of intact, unimplanted rats (UI) and of rats microinjected, 2 min after training, with picrotoxin into the parietal cortex (CX) or into the antero-ventro-medial (AVM), antero-dorso-medial (ADM), postero-dorso-medial (PDM), antero-ventro-lateral (AVL), postero-dorso-lateral (PDL), antero-dorso-lateral (ADL), and posteroventral (PV) regions of the striatum. PV+ and PVNa, groups microinjected with picrotoxin 1 h after training and with isotonic saline solution, respectively. (+)  $p < .05$ ; (\*)  $p < .01$ ; (#)  $p < .001$ , relative to UI. Figures inside parenthesis represent sample size.

location of the cannulae tips, in order to make comparisons of retention scores between anterior (composed of all of the rats of groups AVM, ADM, AVL, and ADL) and posterior (groups PDM, PDL, and PV) regions; between medial (groups AVM, ADM, and PDM) and lateral (groups AVL, PDL, and ADL) regions; and between dorsal (groups ADM, PDM, and PDL) and ventral (groups AVM, AVL, and PV groups) regions. Each of these scores were also compared with the scores of the UI group.

As seen in Fig. 3, injection of PTX into the lateral regions of the striatum produced a greater deficit in memory consolidation than injection to the medial regions ( $p < .01$ ). A significant, albeit less marked, difference was also evident between the anterior and posterior regions ( $p < .05$ ), whereas GABAergic blockade of the dorsal and ventral regions was equally effective in inducing amnesia. The retention scores of each of these regional groups were significantly lower than the scores of the unimplanted group (*p*'s  $< .05$  vs medial;  $< .01$  vs lateral;  $< .02$  vs anterior;  $< .001$  vs posterior;  $< .01$  vs dorsal; and  $< .005$  vs ventral).

**Electroencephalographic activity.** The nature of EEG patterns occurring after intrastriatal injections of PTX is illustrated in Fig. 4. The drug did not cause ictal or interictal epileptiform activity in the EEG recordings in any of the regions that were studied, nor did it produce alterations of spontaneous motor



partment, the rats were in contact with both walls and floor, which could be electrified using a DC constant current stimulator, connected in series with a BRS/LVE pulse-former (10 pulses/s). Illumination was provided by a 10-W lightbulb located in the center of the lid of the compartment with the grid. Shock delivery and measurement of latencies to cross from one compartment to the other one were accomplished by use of automated equipment. The conditioning box was located inside a dark, sound-deadening room, provided with background masking noise (BSR/LVE, Model AU-902).

**Training and testing.** During training each animal was put inside the compartment of the conditioning box which contained the grid. Ten seconds later the door between the compartments was opened and the latency to enter the darker (electrifiable) compartment with all four paws was measured. Once in the second compartment the door was closed and a 0.2-mA footshock was delivered through the stainless steel plates; after 5 s the door was reopened, thus allowing the animal to escape to the first compartment and to remain there for 30 s before being put back in its home cage. After escaping, the door was closed and the footshock was turned off. Twenty-four hours later a test of retention was programmed exactly as the training session, except that the footshock was omitted. If a rat did not cross within 600 s to the compartment where the footshock had been given the session was ended and a score of 600 was assigned.

**Treatments.** Two minutes after training each operated animal was injected once with 1  $\mu$ g of PTX (Sigma) through the implanted cannula into one of the seven striatal regions or into the parietal cortex. There were four control groups: (a) the unimplanted group (UI) and those injected with (b) isotonic saline solution (Na) into the posteroventral striatum (PV-Na), (c) with 1  $\mu$ g of PTX into the parietal cortex (CX), or (d) with 1  $\mu$ g of PTX into the posteroventral striatum 1 h after training (PV+).

The dose of PTX used in the present study was chosen based on the outcome of a recent experiment from our laboratory, which showed that a dose of 4  $\mu$ g of PTX injected into the striatum induced epileptic seizures, 2  $\mu$ g only produced pronounced sniffing and some degree of hyperactivity, while 1  $\mu$ g did not induce any noticeable motor disturbances but did produce retrograde amnesia (Chávez et al., 1995). The injection procedure was carried out in a different room from that in which training and testing took place. The single injection, in a volume of 1  $\mu$ l through the cannula, was delivered at a rate of 1  $\mu$ l/60 s; after injecting the solution, the injector was left inside

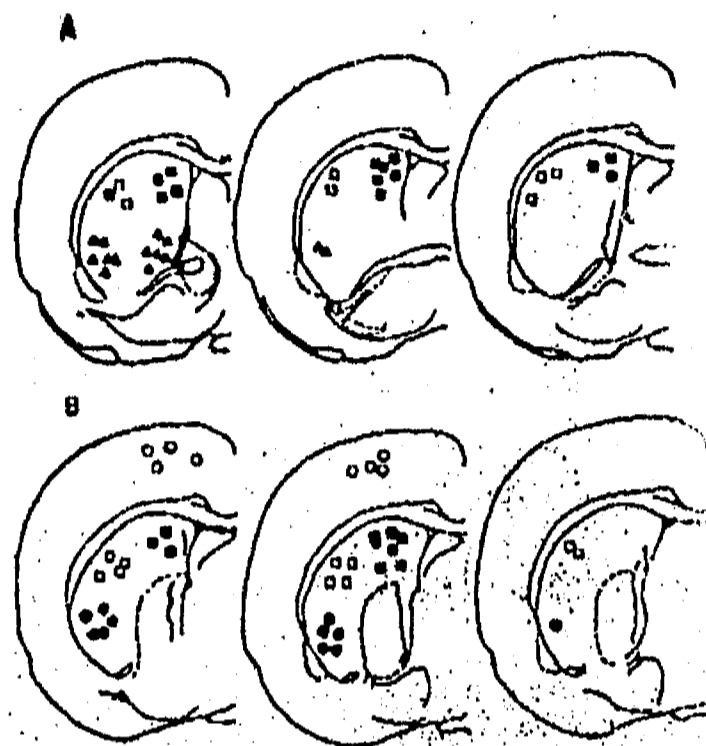


FIG. 1. Schematic representation of location of cannulae tips in the seven striatal regions that were explored. Anterior (A) and posterior (B) regions with dorsomedial (filled squares), dorsolateral (open squares), ventromedial (filled triangles), ventrolateral (open triangles), and posteroventral (filled circles) placements. Open circles represent cortical cannulae tips. The number of placements shown is less than actual number of implanted cannulae because of overlapping sites. Redrawn from Paxinos and Watson (1983).

the cannula for an additional minute. During the procedure the rats could move freely in their home cages, thus minimizing stress reactions that could interact with the effects of the treatments.

**Electrographic recording.** To determine whether intrastriatal injection of PTX had produced abnormal electrographic (EEG) activity that might be related to the amnesic effect of this drug (see Results), a double-walled cannula was implanted into the posteroventral striatum of eight rats. Bipolar stainless steel electrodes (80  $\mu$ m in diameter) were also chronically inserted into the ipsilateral amygdala and into both frontal cortices of these rats. Seven days later EEG's were recorded (with a Grass Model 7 polygraph) in the awake animals during a 10-min period to establish baseline activity. Immediately thereafter PTX (1.0  $\mu$ g/1.0  $\mu$ l) was injected into PV, with continuous recording for an additional 60 min.

**Histology.** Upon completion of the experiment, all implanted rats were deeply anesthetized and perfused, intracardially, with isotonic saline followed by 10% Formalin; their brains were removed and kept

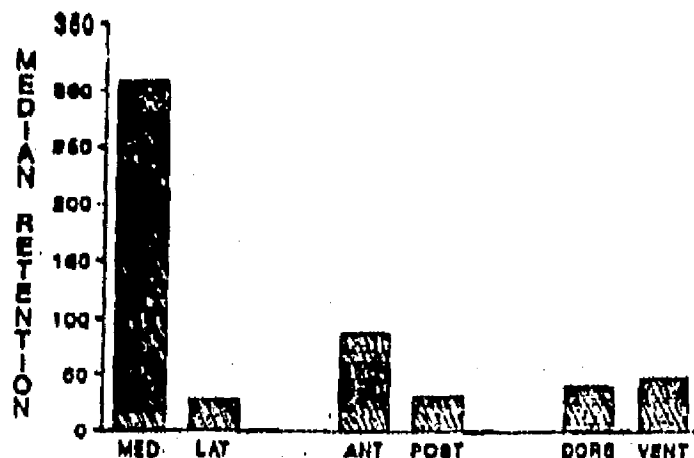


FIG. 2. Median retention scores of all animals microinjected with picrotoxin, 2 min after training, into the medial (MED), lateral (LAT), anterior (ANT), posterior (POST), dorsal (DORS), and ventral (VENT) regions of the striatum. (\*)  $p < .01$ ; (+)  $p < .05$ . See text for details.

behavior. Neither during the injection period (1 min) nor during 1 h of recording after PTX injection did EEG recordings differ from predrug activity.

#### DISCUSSION

The results of this work showed a clear topographic variation within the striatum for induction of retrograde amnesia after unilateral microinjection of PTX. Injection of PTX into the posteroventral and lateral regions of the striatum induced a marked retrograde amnesia. An intermediate degree of impairment was seen when the treatment was applied to the dorsomedial regions. Finally, no deficits in retention could be observed following injections in the antero-ventro-medial regions (Fig. 2).

A subsequent zonal analysis of the amnesic effects of PTX revealed two consistent gradients: The first was in the medial-lateral direction and the second in the rostro-caudal direction. Furthermore, the global data showed a large amnesic effect when PTX was injected into the dorsal and ventral areas of the striatum, although in this case no gradient was found (Fig. 2). In sum, the critical injection sites were found to be in the lateral and posterior striatum. The dorsal and ventral regions were affected equally, followed by the anterior striatum. Significantly less sensitive injection sites were found in the medial regions.

It is worth noting that the sensitivity of distinct areas of the striatum for cholinergic blockade found in earlier studies on inhibitory avoidance is the opposite of that found for GABAergic blockade in the present study. The anterior area of the striatum is more sensitive to the amnesic effects of antimuscarinic drugs (Prado-Alcalá et al., 1980). In contrast, the

present results indicate that the lateral and posterior areas are more sensitive to the amnesic effects of the PTX. Interestingly, the "amnesia gradients" for both ACh and GABA within the striatum parallel the known neurochemical gradients of these neurotransmitters: While choline acetyltransferase activity is higher in the anterior and lateral regions of the striatum, the posteroventral striatum is richer in glutamic acid decarboxylase-containing neurons (Fonnum, Gottesfeld, & Grofova, 1978; Rea & Simon, 1981; Scally, Ulus, Wurtman, & Pettibone, 1978).

The fact that the microinjections of PTX into the cerebral cortex did not impair the retention of the conditioned response further shows that the amnesic effects of PTX were not widespread, but specific to discrete regions of the striatum. It is also unlikely that the retention deficits might have been due to interference with nonassociative factors since, on the one hand, there were differential cognitive effects in spite of the proximity of injection sites and, on the other hand, PTX did not induce any noticeable electrographic abnormalities, suggesting that the amnesic effects caused by PTX were not due to generalized disturbances of cerebral activity.

That the amnesia was produced by the pharmacologic effects of the PTX and not by handling of the animals during the microinjection procedure was demonstrated by the lack of retention deficits of the group similarly handled but treated with isotonic saline. Finally, proactive effects of PTX can be ruled out because the group that was injected with it 1 h after training into the most effective site for producing amnesia, the posteroventral striatum, showed retention as good as that of the rest of the control groups.

The effects of injections of GABA antagonists into limbic system nuclei (septum, hippocampus, and amygdala) on memory have also been studied (Brioni, 1993; Brioni, Nagahara, & McGaugh, 1989; Izquierdo, Da Cunha, Rosat, Jerusalinsky, Ferrare, & Medina, 1992). The major finding of these experiments was an improvement of inhibitory avoidance. In contrast, Kim and Routtenberg (Kim & Routtenberg, 1976) and Cobos-Zapata, Salado-Castillo, Sánchez-Alavez, Quirarte, Roldán-Roldán, and Prado-Alcalá (1996) found a retention deficit after posttrial injection of PTX into the substantia nigra, and a similar deficit was found after intrastriatal injection of PTX by Chávez et al. (1995) as in the present experiment. Thus, it seems that these contrasting findings may reflect a differential involvement of limbic and striatonigral GABA in memory processes.

In summary, the results of this study strongly indicate that striatal GABAergic activity plays a crucial

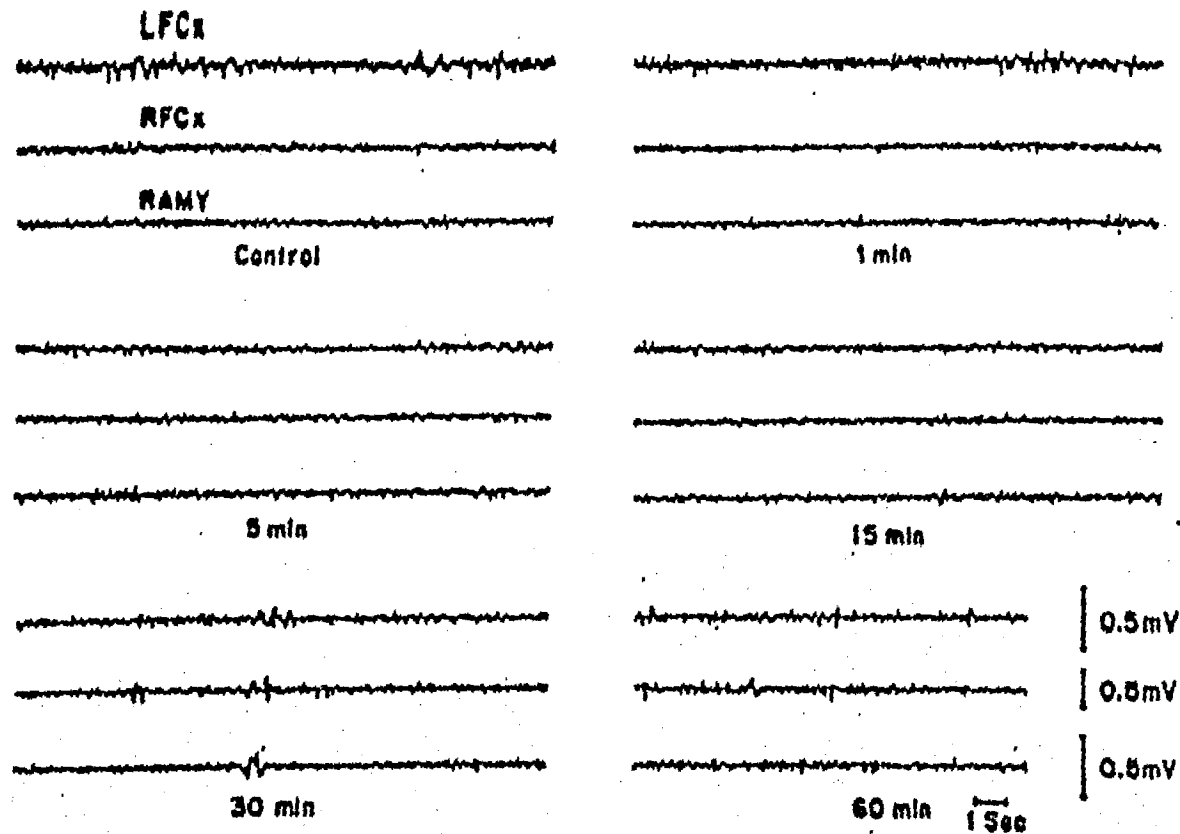


FIG. 4. Electrographic recording illustrating that abnormal activity was not elicited by unilateral intrastriatal injection of picrotoxin into right posteroventral striatum. Spontaneous activity was recorded from left (LFCx) and right (RFCx) frontal cortices and from ipsilateral amygdala (RAMY). Recordings were made immediately before picrotoxin injection (Control) and continuously, during 1 h, after injection.

role in the consolidation of negatively reinforced learning. More specifically, they showed that posterior and lateral regions of the striatum are more sensitive to the amnesic effects of PTX than the anterior and medial regions. These findings provide further evidence for neurochemical heterogeneity of the striatum in relation to cognitive functions.

#### REFERENCES

- Bartholini, G., Stadler, H., Gadea-Ciria, M., & Lloyd, K. G. (1977). Interaction of dopaminergic and cholinergic neurons in the extrapyramidal and limbic systems. In E. Costa & G. L. Gessa (Eds.), *Nonstriatal dopaminergic neurons: Advances in biochemical psychopharmacology* (Vol. 16, pp. 391-396). New York: Raven Press.
- Bartholini, G., Seaton, B., Worms, P., Zivkovic, B., & Lloyd, K. G. (1982). Interactions between GABA, dopamine, acetylcholine, and glutamate-containing neurons in the extrapyramidal and limbic systems. In G. Di Chiara & G. L. Gessa (Eds.), *GABA and the basal ganglia: Advances in biochemical psychopharmacology* (Vol. 30, pp. 119-128). New York: Raven Press.
- Hartus, R. T., Dean, H. L., Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, *217*, 408-414.
- Bermúdez-Rattoni, F., Mújica-González, M., & Prado-Alcalá, R. A. (1988). Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *24*, 715-719.
- Bermúdez-Rattoni, F., Sánchez, M. A., & Prado-Alcalá, R. A. (1989). Learning of external and visceral cues consequences may be subserved by different neuroanatomical substrates. In T. Archer & N. Larr-Goran (Eds.), *Aversion, avoidance, and anxiety: Perspectives on aversively motivated behavior* (pp. 121-138). London: Erlbaum.
- Briani, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, *29*, 3-27.
- Briani, J. D., Nagahara, A. H., & McGaugh, J. L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, *487*, 106-112.
- Chávez, M. E., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G. L., & Prado-Alcalá, R. A. (1995). Post-training injection of GABAergic antagonists into the striatum produces retrograde amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, *63*, 296-300.
- Cobos-Zapata, G. O., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavez, M., Quirarte, G. L., Roldán-Roldán, G., & Prado-Alcalá, R. A. (1996). High level of footshock during inhibitory avoidance training prevents amnesia induced by intrastriatal injection of GABA antagonists. *Neurobiology of Learning and Memory*, in press.
- Davies, P. A. (1986). A critical review of the role of the cholinergic system in human memory and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *444*, 212-217.
- Decker, M. W., & McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, *7*, 161-169.

- Fonnum, F., Gottesfeld, Z., & Grofova, I. (1978). Distribution of glutamate decarboxylase, choline acetyltransferase and aromatic amino acid decarboxylase in the basal ganglia of normal and operated rats. Evidence for striatopallidal, striatonigrostriatal and striatonigral GABAergic fibres. *Brain Research*, 143, 125-138.
- Izquierdo, I., De Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. C., & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58, 16-26.
- Kao, K., & Powell, D. A. (1988). Lesions of the substantia nigra retard Pavlovian eye-blink but not heart rate conditioning in the rabbit. *Behavioral Neuroscience*, 102, 515-525.
- Kelley, A. E., & Delfs, J. M. (1991). Dopamine and conditioned reinforcement: I. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. *Psychopharmacology*, 103, 187-196.
- Kim, H. J., & Routtenberg, A. (1976). Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Research*, 113, 620-626.
- Nall, D. B., & Grossman, S. P. (1970). Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 71, 811-817.
- Neill, D. B., & Herndon, J. G. (1978). Anatomical specificity within rat striatum for the dopaminergic modulation of DRL responding and activity. *Brain Research*, 153, 259-258.
- Neill, D. B., Peay, L. A., & O'Neil, M. S. (1978). Identification of a subregion within rat neostriatum for the dopaminergic modulation of lateral hypothalamic self-stimulation. *Brain Research*, 153, 515-526.
- Packard, M. G., & White, N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience*, 105, 295-306.
- Paxinos, G., & Watson, C. H. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Prado-Alcalá, R. A. (1989). The striatum as a temporary memory store. In A. Ardila & F. Ostronsky-Solis (Eds.), *Brain organization of language and cognitive processes* (pp. 219-226). New York: Plenum.
- Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velásquez-Martínez, D. N., & Bacha, G. (1978). Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtraining induced protection against behavioral deficits. *Life Sciences*, 23, 889-896.
- Prado-Alcalá, R. A., Cepeda, G., Verduzco, L., Jiménez, A., & Vargas-Ortega, E. (1984). Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. *Neuroscience Letters*, 51, 31-36.
- Prado-Alcalá, R. A., Cruz-Morales, S. E., & López-Miro, F. A. (1980). Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behavior. *Neuroscience Letters*, 19, 339-345.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Ruiz, J., & Quirarte, G. L. (1993). Cholinergic neurons and memory. In T. W. Stone (Ed.), *Synaptic transmission 2: Acetylcholine, sigma receptors, CCK and nicotinic*, *Neurotoxins* (pp. 59-71). London: Taylor & Francis.
- Prado-Alcalá, R. A., Maldonado, M. G., & Vazquez-Nin, G. H. (1979). Caudate nucleus lesions and passive avoidance: A quantitative study. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos*, 30, 211-215.
- Racagni, G., Cattabeni, F., & Groppetti, A. (1979). Relevance of GABA in the nigrostriatal system. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 129, 451-460.
- Rea, M. A., & Simon, J. R. (1981). Regional distribution of cholinergic parameters within the rat striatum. *Brain Research*, 219, 317-326.
- Robbins, T. W., Giardini, V., Jones, G. H., Reading, P., & Sahakian, B. J. (1990). Effects of dopamine depletion from the caudate-putamen and nucleus accumbens septi on the acquisition and performance of a conditional discrimination task. *Behavioural Brain Research*, 38, 243-251.
- Russell, R. W. (1982). Cholinergic system in behavior: The search for mechanisms of action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 22, 435-463.
- Scahy, M. C., Ulus, I. H., Wurtman, R. J., & Paluhono, D. J. (1978). Regional distribution of neurotransmitter-synthesizing enzymes and substance P within the rat corpus striatum. *Brain Research*, 143, 586-590.
- White, N. M., & Vlaud, M. (1991). Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 55, 255-269.