



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**POSIBLE INTERACCIÓN DE LA AMÍGDALA Y EL ESTRIADO DE LA
RATA EN LA REGULACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE
LA MEMORIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)**

PRESENTA:

Q.F.B. VERÓNICA ESPINOZA GONZÁLEZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. GINA LORENA QUIRARTE

CAMPUS UNAM-JURIQUILLA, QUERETARO, 2007



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 esta 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.

DEDICATORIA

A mis padres y a mis hermanos, ya que gracias a su apoyo me fue posible lograr una meta más en mi vida.

A Norma, Cristina, Arnulfo, Teresita, Ángel, Jorge y Miguel por su amistad incondicional y por la ayuda brindada para la realización de mi tesis.

A mi tutora, la Dra. Gina Lorena Quirarte, por el tiempo que compartimos en la planeación, desarrollo y culminación de mi proyecto de tesis de maestría, así como por su amistad, apoyo y paciencia que me brindó a lo largo de mi estancia en el laboratorio.

Al Dr. Miguel Cervantes Alfaro, la Dra. Graciela Letechipía Vallejo, la Dra. Gabriela Morali de la Brenda, y a la M. en C. Elisa López Loeza, por su valioso apoyo otorgado para la terminación de mi tesis.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi reconocimiento a las siguientes instituciones, dependencias, unidades de apoyo y personas, por la ayuda que me brindaron para la realización de la presente tesis:

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Bioterio, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Biblioteca, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Unidad de Análisis de Imágenes Digitales, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM.

Dirección General de Estudios de Posgrado, UNAM.

Dirección General de Asuntos del Personal Académico Universidad Nacional Autónoma de México (Proyectos PAPIIT-UNAM IN208803.

Al proyecto UC-MEXUS CONACYT CN-06-77.

Al proyecto CONACYT 46754-Q.

Al Dr. Roberto Prado por su apoyo y sus valiosos comentarios hechos durante la revisión de la presente tesis.

Al Dr James Mc Gaugh y al Dr. Benno Roozendaal por recibirme en el Center for the Neurobiology of Learning and Memory durante mi estancia en Irvine California y por sus valiosas enseñanzas.

A la MVZ Norma Serafín López, por todo su valioso apoyo para la realización de mi tesis.

A la M. en C. Andrea Cristina Medina Fragoso, por todo su apoyo para culminación de mi tesis.

A Jonathan R. Charles por su valiosa colaboración en la realización de mi proyecto.

A Nancy Collett por su apoyo y amistad brindada durante mi estancia en Irvine, California.

Al Sr. Ángel Méndez, por todo su apoyo.

Al MVZ José Martín García, por el suministro de animales requeridos para el desarrollo de experimentos.

ÍNDICE

RESUMEN	i
SUMMARY	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
CONCEPTOS BÁSICOS ACERCA DEL APRENDIZAJE Y MEMORIA.....	9 10
Tipos principales de aprendizaje.....	13
Modelos de estudio para la memoria.....	14
Clasificación de la memoria.....	17
CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA AMÍGDALA.....	20
<i>Citoquímica del complejo amigdalino</i>	21
<i>Interconexiones de la amígdala</i>	22
CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DEL ESTRIADO.....	23
<i>Citología del estriado</i>	25
<i>Interconexiones del estriado</i>	26
GLUCOCORTICOIDES Y SUS RECEPTORES.....	28
Receptores a glucocorticoides en el cerebro.....	30
Ritmos de secreción.....	33
Barrera hematoencefálica y glucocorticoides.....	33
Transporte de glucocorticoides hacia el cerebro.....	34
LA AMÍGDALA COMO MODULADOR DE LA MEMORIA.....	34
PARTICIPACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA.....	37 41
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS, HIPÓTESIS	41
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
OBJETIVOS.....	42
<i>General</i>	42
<i>Específicos</i>	43
HIPÓTESIS.....	43

IV. METODOLOGÍA.....	44
SUJETOS.....	44
CIRUGÍA.....	44
APARATOS.....	46
ENTRENAMIENTO.....	47
GRUPOS Y TRATAMIENTOS.....	47
INYECCIÓN DE SUSTANCIAS.....	48
VERIFICACIÓN DE LA UBICACIÓN DE LAS CÁNULAS.....	49
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
V. RESULTADOS.....	51
VI. DISCUSIÓN.....	57
VII. CONCLUSIONES.....	62
VIII. REFERENCIAS.....	63

I. INTRODUCCIÓN

Son numerosas las evidencias que apoyan que las experiencias emocionales tienden a recordarse con una viveza e intensidad particular, y se mantienen en la memoria durante largos períodos. Las hormonas adrenales (catecolaminas y glucocorticoides) que participan como elementos clave en la respuesta de estrés del organismo, desempeñan un papel importante en la facilitación de la memoria asociada a las vivencias emocionales y estresantes (McGaugh y Roozendaal, 2002). A diferencia de las catecolaminas, que desde la circulación sanguínea presentan un acceso restringido al cerebro, los glucocorticoides pueden acceder fácilmente, donde ejercen diversas acciones celulares, moleculares y funcionales (Sandi, 1998).

Trabajos recientes han mostrado que los glucocorticoides son potentes moduladores de los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria (Roozendaal, Okuda, de Quervain y McGaugh, 2006). En particular, la respuesta de estrés inducida por el aprendizaje de una tarea, y la consiguiente liberación de glucocorticoides asociada a la misma, se han implicado de forma crítica en los procesos de consolidación de la memoria. En términos generales, dichas hormonas ejercen efectos facilitadores sobre la intensidad con la que se almacena la información recientemente adquirida en una memoria a largo plazo (Sandi, 2003).

Varios estudios han permitido determinar que la activación de los receptores a glucocorticoides participa en los mecanismos involucrados en la formación de la memoria (Rodríguez-Franco, Medina, Serafín, Prado-Alcalá y Quirarte, 2004; Roozendaal et al., 2006; Sánchez-Resendis, Medina, Serafín, Prado-Alcalá y Quirarte, 2004).

Hace algunos años Roozendaal y colaboradores iniciaron el estudio de la interacción entre una estructura en particular, la amígdala, y los glucocorticoides sobre la regulación de la memoria; dicha estructura se ha relacionado con los procesos de modulación de la memoria y concretamente con la facilitación de la memoria producida por un estado de activación

emocional. Así, la amígdala está involucrada en la modulación de los efectos de los glucocorticoides en el almacenamiento de la memoria. Estas influencias moduladoras involucran la activación de los receptores β -adrenérgicos de la amígdala basolateral (BLA) y la subsecuente activación de otras regiones cerebrales (Roozendaal, Williams y McGaugh, 1999a; Roozendaal, Nguyen, Power y McGaugh, 1999b; Roozendaal, de Quervain, Ferry, Setlow y McGaugh, 2001).

Este trabajo tuvo la finalidad de determinar si existe interacción entre el sistema noradrenérgico de la BLA y la activación de los receptores a glucocorticoides en el estriado en una tarea de evitación inhibitoria.

Diversos estudios han relacionado a la amígdala basolateral (BLA) con los procesos de modulación de la memoria a través de los glucocorticoides y con la facilitación de la memoria emocional. Este trabajo tuvo como objetivo determinar si existe interacción entre el sistema noradrenérgico de la BLA y la activación de los receptores a glucocorticoides en el estriado. Se utilizaron ratas Wistar macho (250-350 g), que fueron sometidas a cirugía estereotáxica para implantar cánulas unilaterales en la BLA y el estriado antero-dorsal. Una semana después las ratas fueron entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria utilizando un choque eléctrico de 0.45 mA. Inmediatamente después del entrenamiento un grupo recibió 10 ng de corticosterona (CORT) en el estriado anterodorsal y solución salina en la BLA; otro grupo recibió vehículo de corticosterona en el estriado anterodorsal y atenolol (antagonista de los receptores β -adrenérgicos) en la amígdala basolateral; cuatro grupos más recibieron 10, 20, 30, ó 60 ng de CORT en el estriado, y simultáneamente fue administrada una dosis de 0.5 μ g de atenolol en la BLA en cada grupo. Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se evaluó la retención de la experiencia aversiva. Los resultados obtenidos sugieren que la activación del sistema noradrenérgico de la BLA, actúa como modulador bloqueando los efectos de facilitación por la activación de los receptores a glucocorticoides estriatales en la consolidación de la memoria ante un evento aversivo.

Extensive evidence indicates that glucocorticoid hormones enhance memory consolidation of emotional tasks, and the amygdala is involved in regulating such glucocorticoid influences on memory consolidation. Glucocorticoid-induced memory enhancement can be blocked by lesions of the basolateral amygdala (BLA) or by intra-BLA infusion of β -adrenergic antagonists. Data from our laboratory have shown that infusion of the endogenous glucocorticoid corticosterone into the dorsal striatum enhances memory consolidation. The aim of this work was to determine whether the BLA interacts with the dorsal striatum in regulating corticosteroid effects on memory consolidation. Male Wistar rats were implanted with unilateral cannulae in both the striatum and the BLA. Immediately after training on a one-trial inhibitory avoidance task, the rats were injected with one of several doses of corticosterone into the striatum and with the β -adrenergic antagonist atenolol into the BLA. Memory retention was measured 48 hours later. We found that the administration of corticosterone into the striatum immediately after training produced dose-dependent enhancement of retention, and that this enhancement was blocked by the concurrent administration of atenolol into the BLA. These findings support the hypothesis that noradrenergic activation of the amygdala is required to enable striatal glucocorticoid actions on memory consolidation.

II. ANTECEDENTES

Desde hace más de un siglo se han hecho numerosos estudios científicos acerca de los procesos del aprendizaje y la memoria. El interés por descubrir sus mecanismos fisiológicos ha motivado la investigación abarcando aspectos conductuales, neurofisiológicos y moleculares así como también el estudio de las estructuras cerebrales involucradas en dichos procesos. De igual manera las técnicas farmacológicas para el bloqueo ó activación de algún sistema de neurotransmisión y las técnicas de lesión han permitido ahondar en el estudio de los mecanismos del aprendizaje y de la memoria.

De varios estudios se sabe que las hormonas adrenales afectan los procesos tanto de aprendizaje como de la consolidación de la memoria de tareas aversivas (Cahill, Roozendaal y McGaugh, 1997; Gold y van Buskirk, 1976). Así quedó establecido que si se inyecta vía sistémica la hormona epinefrina a ratas entrenadas en un paradigma aversivo de un solo ensayo se afecta la consolidación de la memoria. La epinefrina administrada inmediatamente después del aprendizaje mejora la memoria, cuando la tarea se probó un día después. Los efectos de la hormona se encontraron solamente cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento. En estos estudios, se obtuvo una curva dosis-respuesta en forma de U invertida, en donde los efectos óptimos de mejoría se encontraron con las dosis medias, mientras que las bajas o altas fueron menos efectivas.

También las hormonas adrenocorticales están involucradas en el almacenamiento de la memoria. Por ejemplo, la adrenalectomía deteriora la memoria espacial de ratas entrenadas en un laberinto con agua (Oitzl, Sutanto y de Kloet, 1990; Roozendaal, Portillo-Marquez y McGaugh, 1996b). La administración sistémica después del entrenamiento con dexametasona, un glucocorticoide sintético, produce recuperación de la memoria de ratas con adrenalectomía (Roozendaal et al., 1996b).

Otros muestran que la amígdala está involucrada en mediar los efectos de los glucocorticoides en el almacenamiento de la memoria. La administración bilateral de atenolol (antagonista β_1 -adrenérgico) en el núcleo basolateral de la amígdala, bloquea los efectos facilitadores de la memoria producidos por la administración sistémica después del entrenamiento de dexametasona (agonista sintético a glucocorticoide) en una tarea de evitación inhibitoria (Quirarte, Roozendaal y McGaugh, 1997).

Utilizando una paradigma de evitación inhibitoria se han descrito efectos duales de los corticosteroides sobre la memoria, dependiendo de las dosis que se usan: la administración de dosis moderadas de corticosterona producen mejoría, mientras que las dosis altas producen deterioro en la retención de la tarea (Cottrell y Nakajima, 1977; Kovács, Telegdy y Lissák, 1977). Los estudios anteriores ejemplifican cómo las hormonas producidas en la corteza y en la médula de las glándulas adrenales participan en el almacenamiento de la memoria.

Los corticosteroides entran rápidamente al cerebro. En el cerebro de la rata, existen dos tipos de receptores para los corticosteroides: los receptores a mineralocorticoides (MRs o Tipo I) y los receptores a glucocorticoides (GRs o Tipo II) (de Kloet, 1991; McEwen, Weiss y Schwartz, 1968). Estos receptores difieren por su afinidad a la corticosterona y sus ligandos sintéticos. Los MRs tienen mayor afinidad a la corticosterona, mientras que los GRs tienen alta afinidad a la dexametasona y al RU28362, pero 10 veces menos afinidad que los MRs a la corticosterona natural. Los MRs son ocupados en niveles basales por la corticosterona circulante, mientras que los GRs llegan a ser ocupados durante el estrés. (Reul y de Kloet, 1985; Reul, de Kloet, van Sluijs, Rijnberk y Rothuizen, 1990; Sutanto y de Kloet, 1987).

Morimoto, Morita, Ozawa, Yokoyama y Kawata (1996) describieron, a través de técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación *in situ*, la presencia de GRs en el estriado de ratas adultas. Se conoce también que existen GRs en el sistema límbico (hipocampo y septum) y en el núcleo paraventricular del hipotálamo, algunos núcleos talámicos, núcleo central de la amígdala y en áreas estriatales en

forma de parche (de Kloet, Oitzl y Jöels, 1993; Fuxe et al., 1985). La MRs tienen alta densidad en el área CA2 y en el subículum dorsomedial CA1, CA3, CA4 y el giro dentado del hipocampo. También se han observado en el hipotálamo anterior, el órgano subfornical y en el plexo coroideo (Ahima, Krozowski y Harlan, 1991a).

Ahima y Harlan (1991), reportaron cambios en la presencia de GRs en el sistema nervioso central (SNC) de la rata después de la adrenalectomía y del tratamiento de corticosteroides. En el estriado observaron que una semana después de la adrenalectomía había una disminución de la densidad de los GRs en la mayoría de las neuronas. El tratamiento con corticosterona produjo un incremento en la densidad de los GRs. La respuesta a la corticosterona ocurrió a los 5 min., con un pico significativamente más alto a las 2 horas, después de cuatro semanas de la adrenalectomía.

A pesar de las evidencias que indican que los corticosteroides intervienen en el establecimiento de la memoria, poco se sabe acerca de la participación directa en procesos de memoria de los GRs y de los MRs en las diferentes estructuras cerebrales.

Roosendaal et al. (1996b) iniciaron el estudio de la interacción de la amígdala con glucocorticoides sobre la regulación de la memoria. Ellos observaron que la adrenalectomía en ratas realizada de 4 a 5 días antes del entrenamiento en el laberinto de Morris, produjo un deterioro en la memoria espacial, y este efecto fue revertido por dexametasona (agonista glucocorticoide sintético), administrada inmediatamente después del entrenamiento. Cuando lesionaron el núcleo basolateral de la amígdala encontraron que se bloquearon los efectos vistos con los tratamientos antes mencionados, y cuando administraron inmediatamente después del entrenamiento un antagonista a los GRs en dicho núcleo, se encontró deterioro en la retención de la información. Con respecto a la interacción de la amígdala con otras estructuras se sabe que el núcleo basolateral de la amígdala juega un papel importante en el proceso de la memoria, de tal manera que si se lesiona esta región amigdalina los efectos de los tratamientos de facilitación de la memoria en estructuras como el hipocampo y la corteza prefrontal son bloqueados

(McGaugh, 2002; Nathan, Griffith, McReynolds, Hahn y Roozendaal, 2004; Roozendaal, Brunson, Holloway, McGaugh y Baram, 2002).

El estriado es otra de las estructuras cerebrales más estudiadas con relación a los procesos de aprendizaje y memoria. Las primeras evidencias señalaron que cuando se interfiere con su actividad normal, ya sea a través de su lesión (Divac y Oberg, 1979; Dunnett y Iversen, 1981; Glick y Greenstein, 1973; Kirkby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Sandberg, Sanberg, Hanin, Fisher y Coyle, 1984), o con la actividad fisiológica de la estructura (Prado-Alcalá, Grinberg-Zylberbaum, Alvarez-Leefmans y Brust-Carmona, 1973; Prado-Alcalá et al., 1975; Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980; Wyers, Deadwyler, Hirasuna y Montgomery, 1973), el sujeto presenta deficiencia en la respuesta condicionada estudiada.

Se ha reportado que si se alteran los sistemas neuroquímicos del estriado, como los dopaminérgicos (Fibiger, Phillips y Zis, 1974; Kim y Routtenberg, 1976; Staubli y Huston, 1978), GABAérgicos (Salado-Castillo, Diaz del Guante, Alvarado, Quirarte y Prado-Alcalá, 1996) y colinérgicos (Haycock, Deadwyler, Sideroff y McGaugh, 1973; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá et al., 1972), también se deteriora la respuesta aprendida.

Una de las tareas utilizadas en la cual se conoce que está involucrado el estriado es la de evitación inhibitoria. Se ha reportado que si se administra en el estriado antero-dorsal, poco después del entrenamiento, escopolamina o atropina (bloqueadores colinérgicos muscarínicos), la retención, medida 24 horas después, disminuye (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Haycock et al., 1973; Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981; Prado-Alcalá, Signoret-Edward, Figueroa, Giordano y Barrientos, 1984; Prado-Alcalá, 1985). Además, se ha observado que al incrementar la dosis de atropina aumenta la magnitud de la amnesia producida; y si el bloqueo intraestriatal es más cercano, en tiempo, al momento de entrenamiento se observa ese mismo efecto (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá et al., 1981; Prado-Alcalá, 1985). Por el contrario, si se administra colina, un precursor de la acetilcolina, se mejora la adquisición, consolidación y

desarrollo de la respuesta condicionada instrumental (Cruz-Morales, Quirarte, Díaz del Guante y Prado-Alcalá, 1993). Estos estudios, indican que el estriado y la acetilcolina juegan un papel muy importante en la consolidación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.

Experimentos derivados de nuestra línea de investigación han demostrado que la administración sistémica de dexametasona (agonista glucocorticoide sintético) produce mejoría en la retención de una tarea de evitación inhibitoria, encontrando efectos dosis-dependientes y al administrar un antagonista a los GRs en el estriado se bloqueó el efecto de facilitación provocado con la dexametasona (Rodríguez-Franco et al., 2004). Por otra parte, la administración de corticosterona (agonista a los GRs) en el estriado dorsal produce mejoría en la memoria de la tarea de evitación inhibitoria (Medina, Sánchez-Resendis, Ledesma de la Teja, Prado-Alcalá y Quirarte, 2003), y en el laberinto acuático de Morris con plataforma visible (Ledesma de la Teja, 2005) y sin encontrarse efectos con la plataforma oculta (Casillas, Ledesma de la Teja, Serafín, Prado-Alcalá y Quirarte, 2005). Estos hallazgos permiten determinar que la activación de los GRs estriatales participan en los mecanismos involucrados en la formación de la memoria (Rodríguez-Franco et al., 2004; Sánchez-Resendis et al., 2004).

Se sabe que existe un sistema múltiple de memoria, y la teoría sugiere que los cerebros de mamíferos tienen al menos tres sistemas de memoria y aprendizaje principales. Cada sistema consta de “un estructura central” y un conjunto de estructuras neuronales interconectadas. Las “estructuras centrales” de estos circuitos incluyen el hipocampo, la amígdala y el estriado dorsal (Packard y Teather, 1998).

En relación a la interacción entre las estructuras mencionadas se han realizado estudios con la finalidad de conocer si existe interacción entre la amígdala y otras estructuras que regulen los efectos de los glucocorticoides sobre la memoria. En uno de ellos, se reportó que las lesiones excitotóxicas del núcleo basolateral de la amígdala bloquearon los efectos de facilitación de la memoria producidos por la activación de los GRs del hipocampo después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria (Roosendaal et al., 1999b)

En otro estudio se analizó la interacción de la amígdala basolateral y la corteza prefrontal. Se administró RU8362 (agonista sintético del receptor a glucocorticoide) en ratas lesionadas en la amígdala basolateral. Se observó que las lesiones en la amígdala basolateral bloquean los efectos de deterioro que producen los glucocorticoides en la corteza prefrontal sobre la evocación de la memoria de trabajo (Roosendaal, McReynolds y McGaugh, 2004).

En otro estudio se demostró que las infusiones de un agonista a los glucocorticoides en el núcleo acumbens mejoran la consolidación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria, dichos efectos fueron bloqueados por lesiones en la amígdala basolateral (Roosendaal et al., 2006).

Los resultados de los experimentos anteriores muestran que la actividad del núcleo basolateral de la amígdala es esencial para la modulación hormonal de otras estructuras cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal sobre la memoria.

Por lo anterior en el presente estudio se investigó, la posible interacción entre la amígdala y el estriado en la regulación de los glucocorticoides sobre la consolidación de una tarea de evitación inhibitoria (Figura 1).

Algunos estudios realizados en ratas, han demostrado que existe una participación diferencial entre la amígdala derecha y la amígdala izquierda en el desempeño de tareas de condicionamiento aversivo. Un estudio mostró que las lesiones bilaterales antes del entrenamiento bloquearon la adquisición del miedo condicionado al tono y al contexto, mientras que las lesiones unilaterales produjeron deterioros parciales no mostrando diferencias significativas entre la amígdala derecha y la amígdala izquierda. En contraste, las lesiones unilaterales y las bilaterales produjeron diferencias significativas en la retención del condicionamiento de miedo al tono y al contexto. Aunque no se observaron diferencias significativas al tono entre la amígdala derecha y la amígdala izquierda, las lesiones en la amígdala derecha generaron mayores diferencias en el miedo al contexto que las lesiones producidas en la amígdala izquierda. Estos estudios indican que el miedo condicionado se encuentra parcialmente deteriorado en ratas con lesiones amigdalinas unilaterales, pero que la amígdala derecha está

mayormente involucrada que la amígdala izquierda cuando el condicionamiento se lleva a cabo en condiciones fisiológicas del cerebro (Baker y Kim, 2004).

Otro estudio mostró que las infusiones bilaterales de lidocaína antes del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria deterioraron la adquisición, retención y reaprendizaje. Las infusiones unilaterales de lidocaína en la amígdala derecha o la amígdala izquierda no afectaron la adquisición. Las ratas a las que se les administró lidocaína en la amígdala derecha mostraron deterioro en la retención probada 48 horas después. Estos hallazgos son consistentes con otros, indicando así, el papel de la amígdala en la adquisición y consolidación ante un aprendizaje aversivo, sugiriendo una posible participación diferencial entre la amígdala derecha y la amígdala izquierda en el proceso de consolidación de la memoria (Coleman-Mesches y McGaugh, 1995).

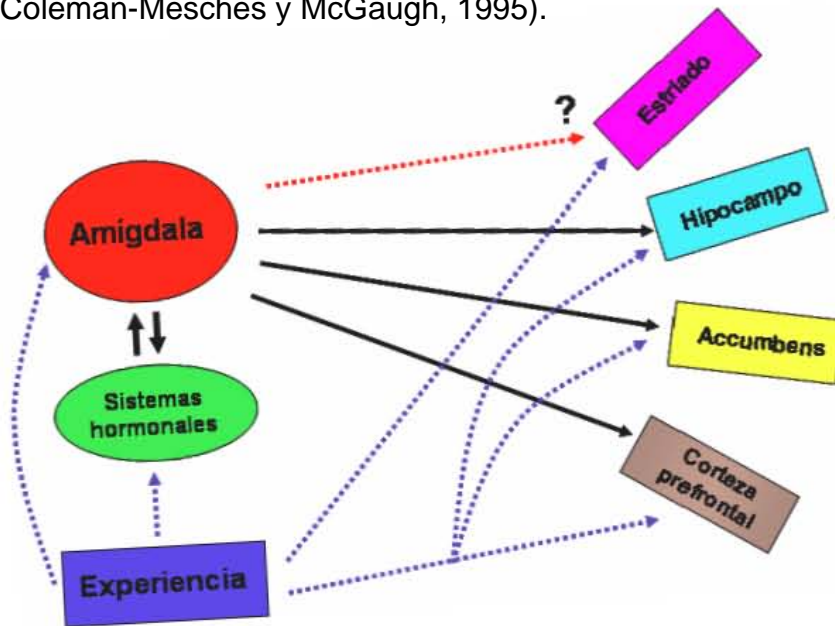


Figura 1. La figura muestra las influencias moduladoras de la amígdala basolateral sobre la actividad de otras estructuras cerebrales involucradas en los procesos de consolidación de la memoria.

CONCEPTOS BÁSICOS ACERCA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Uno de los principales objetivos en el campo de las Neurociencias es entender los mecanismos neuronales involucrados en la codificación de la memoria. El proceso de aprendizaje ha sido definido como las modificaciones de las respuestas que se producen a partir de la experiencia (Thompson, 1980), así

como también, el proceso en el cual una actividad se origina o se cambia a través de la reacción a una situación encontrada (o experiencia), con tal de que las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, en la maduración o estados transitorios del organismo como fatiga, drogas, enfermedad, etc. (Hilgard y Bower, 1983; Prado-Alcalá, 1991).

La memoria ha sido definida como un proceso o una facultad de retener experiencias pasadas (Hilgard y Bower, 1983). Además, el proceso de la memoria hace referencia a la persistencia del aprendizaje en un estado que puede ser reconocido, en otro momento. La memoria es la consecuencia natural del aprendizaje (Squire, 1987). Independientemente del tipo de memoria o de su contenido, se ha sugerido que por su duración existen al menos dos tipos: memoria de corto y de largo plazo. Esta clasificación dependiente del tiempo la propuso Hermann Ebbinghaus en 1885 y la formalizó posteriormente William James, quién distinguió entre una memoria que duraba unas cuantas horas de una memoria que duraba días, semanas o incluso años (Bermúdez-Rattoni y Escobar, 2000). En 1900, Müller y Pilzecker adicionaron el término “consolidación” a esta clasificación de memoria. De acuerdo con esta idea, la información recientemente adquirida es frágil y susceptible de borrarse; sin embargo, la información se puede consolidar y convertirse en una memoria estable de largo plazo (Riedel y Micheau, 1999).

Tipos principales de aprendizaje

El aprendizaje se puede agrupar en dos tipos principales: aprendizaje asociativo, el cual depende de que el cambio conductual se deba a la experiencia repetida de dos eventos o más que aparecen relacionados en el tiempo y el aprendizaje no asociativo que depende de la simple repetición de un único evento. Las dos principales variedades de aprendizaje asociativo son el condicionamiento Pavloviano, que recibe este nombre porque fue inicialmente descrito y estudiado por Pavlov en sus clásicos experimentos sobre la salivación en los perros. En el

experimento típico de Pavlov, el sujeto es expuesto repetidamente a la asociación de dos estímulos ambientales; el sonido de la campanilla (EC o estímulo condicionado) y la comida (EI ó estímulo incondicionado). En el condicionamiento instrumental, el sujeto aprende la relación entre alguna de sus conductas y las consecuencias que siguen a la misma, por ejemplo: un experimento llevado a cabo por Skinner en el cual colocó a una rata blanca hambrienta (privada de alimento por 24 horas) en una caja aislada en la que se encuentra una palanca que puede ser accionada por el animal. Si la rata acciona la palanca, un dispositivo mecánico deja caer una bolita de alimento al comedero instalado dentro de la misma caja, cerca de la palanca. La característica esencial de este condicionamiento reside en el refuerzo (alimento) que sigue a la conducta (accionar la palanca).

En las tareas de prevención o de evitación se puede presentar en el animal ambos tipos de condicionamiento. Una tarea de evitación consiste en condicionar la ejecución de una respuesta instrumental en el momento apropiado que le permite al sujeto impedir o posponer por cierto tiempo la aparición de un estímulo aversivo o nociceptivo (Campbell y Church, 1969).

Este tipo de entrenamiento consta de dos paradigmas diferentes: evitación pasiva o llamado también evitación inhibitoria y evitación activa.

En la prueba de aprendizaje de evitación pasiva, los roedores aprenden a suprimir su tendencia natural a buscar áreas oscuras respecto de áreas bien iluminadas asociando un choque eléctrico en las patas con la entrada al área oscura. Una variación típica de este paradigma es conocida como tarea de evitación pasiva de cruce (step-through passive avoidance). Los animales son colocados en una cámara de condicionamiento separada en dos compartimientos uno iluminado y uno oscuro. Los dos compartimientos están separados por una puerta tipo guillotina. En el día de entrenamiento los animales son colocados dentro del lado iluminado del aparato de condicionamiento y es medido el tiempo total que tarda el sujeto en pasar del compartimiento iluminado al oscuro, a lo que se le denomina latencia de cruce o de entrada. Una vez que el sujeto ha pasado a la cámara oscura, la guillotina es descendida y el animal recibe el choque eléctrico

en las patas a través de un piso de metal. Después de esto, el animal es retirado y regresado a su caja. Posteriormente, a cada animal se le analiza la asociación del compartimiento oscuro con el piso electrificado. Otra variación de la evitación pasiva, es conocida como evitación de descenso (step-down avoidance). El animal es colocado en una plataforma elevada y cuando desciende de ella se le aplica un choque eléctrico en las patas. La memoria es entonces medida por la latencia de descenso a la plataforma.

Algunos paradigmas de condicionamiento de evitación son más elaborados, debido a que se requieren conductas específicas por parte del sujeto como en el paradigma de evitación activa. En esta tarea, los animales son entrenados para pasar de un lado a otro con el propósito de evitar un choque eléctrico. El desencadenante del movimiento puede estar asociado a varios estímulos condicionados, como una luz o un sonido, o bien, simplemente el animal aprende a moverse de un lugar a otro en un tiempo determinado (Figura 2) (Sweatt, 2003).



Figura 2. Paradigmas de evitación pasiva y activa. Modificada de Sweatt (2003).

La teoría bifactorial o de dos procesos, formulada por Mowrer (1947), explica que el estímulo aversivo (choque eléctrico) es el estímulo condicionado y el miedo es una respuesta de anticipación condicionada en forma clásica. Mientras que, una respuesta de evitación, que es la respuesta instrumental, termina con la presencia del estímulo condicionado, logrando así una respuesta condicionada con un reforzamiento negativo. De esta manera la teoría postula que es el escape de la ansiedad provocada por el estímulo condicionado que funciona como el reforzamiento de la respuesta instrumental en los ensayos de prevención (Mowrer, 1951).

Modelos de estudio para la memoria

El conocimiento de las funciones del cerebro humano se ha basado principalmente en el estudio de sus patologías cognitivas, como es el caso de Pierre Broca quien en 1861 descubrió que algún daño causado en la porción posterior del lóbulo frontal izquierdo (ahora llamado área de Broca), producía un daño específico en el habla. Otro ejemplo es Brenda Milner quien estudió el famoso caso HM., a quien en los años 60's le fue removida quirúrgicamente una porción del lóbulo temporal para tratar una epilepsia grave. Inmediatamente después, fue evidente que había perdido la capacidad de almacenar nuevas memorias, sin haber perdido otras capacidades intelectuales (Scoville y Milner, 1957). Este hallazgo dio pauta a muchas investigaciones sobre memoria.

Sin embargo, las investigaciones en el cerebro de pacientes humanos plantean un problema, ya que no permiten hacer manipulaciones experimentales entre estructuras, ni de eventos fisiológicos; sino simplemente estudios descriptivos. Una alternativa entonces, es el uso de modelos animales; aunque también presentan un problema, pues difícilmente proveen datos que puedan relacionarse directamente con la actividad nerviosa característica del humano (Prado-Alcalá y Quirarte, 1993).

Desde hace 20 años se han hecho estudios de correlación neurofisiológica entre la memoria de ratas y primates, lo que ha permitido hacer comparaciones directas de los patrones en las respuestas neurales, y también ha demostrado que los patrones en las actividades mnemónicas observadas en el lóbulo temporal medio están muy conservados entre las especies (Suzuki y Eichenbaum, 2000).

Clasificación de la memoria

La memoria forma parte esencial de todo proceso de aprendizaje. Existen formas muy diversas de memoria que cumplen funciones muy distintas y que, incluso, pueden formarse de manera independiente. Estas múltiples formas de memoria demandan múltiples sistemas neuronales de memoria en el cerebro. Lejos, pues, de ser un proceso focalmente localizado o cerebralmente difuso, implica la actividad de numerosas estructuras y diversos sistemas cerebrales.

Atendiendo a un parámetro estrictamente temporal, se puede hacer una primera distinción entre memoria de duración breve o memoria de corto plazo, y la de duración más prolongada o memoria de largo plazo. Esta clasificación dependiente del tiempo fue propuesta por Ebbinghaus (1885) en su libro titulado "Memoria: una contribución de la psicología experimental" y la formalizó posteriormente William James al publicar los Principios de Psicología (1890), en donde describía entre otras cosas, la distinción entre las memorias primaria y secundaria, que más tarde se vincularían a la organización y función de sistemas cerebrales, haciendo referencia a una memoria que duraba unas cuantas horas y una memoria que duraba días, semanas o incluso años. De forma general se puede obtener una memoria corta con una exposición única a un estímulo, mientras que para obtener una memoria más prolongada generalmente es necesaria la repetición de la tarea (James, 1890).

Sin embargo, hay ocasiones en las que un solo estímulo es capaz de generar una memoria prolongada, tanto o más que la repetición de estímulos no significativos. Se trata, lógicamente, de estímulos altamente relevantes para el individuo que, por tanto, podrían activar los mecanismos celulares implicados en la

generación de memorias de larga duración de forma aguda. Uno de los principales especialistas en esta área, Squire (1987) ha propuesto un sistema de clasificación de memoria humana de las distintas funciones de aprendizaje y memoria de largo plazo, basado en la experiencia de estudios neuropsicológicos. Debido precisamente a la base empírica de esta clasificación, se supone que las diferentes funciones se corresponden con distintos sistemas cerebrales.

La visión que esta clasificación nos ofrece es la de un sistema de memoria distribuida, en el sentido de que, a pesar de que sea posible identificar cada una de las diversas funciones de memoria con determinados substratos neuroanatómicos, no puede hablarse de un sistema de memoria en el cerebro del mismo modo que podemos hablar de la corteza visual o somatosensorial. Por el contrario, es muy probable que la memoria y el aprendizaje sean capacidades de numerosos sistemas cerebrales, corticales y subcorticales, dotados de plasticidad y capaces, por lo tanto, de modificarse en función de la experiencia.

La clasificación propuesta por Squire divide la memoria en humanos de largo plazo en dos grandes sistemas: el sistema de memoria explícita y un conjunto de subsistemas de memoria implícita. La memoria explícita se identifica en gran parte con lo que Tulving denomina "memoria episódica", es decir, el conocimiento de eventos vividos personalmente y ligados a contextos de tiempo y espacio específicos. Se ha demostrado que el hipocampo es necesario para la adquisición de este tipo de información, aunque quizá no lo sea tanto para su conservación a largo plazo. La hipótesis más aceptada actualmente es que el hipocampo es necesario para la fase inicial de adquisición del conocimiento explícito pero no es, sin embargo, un sistema de almacenamiento de la memoria. El proceso de consolidación de la memoria explícita parece depender del intercambio entre el hipocampo y diversas zonas corticales, a través de sistemas bidireccionales de conexiones córtico-hipocampales; asimismo, parece que los sistemas de almacenamiento se localizarían a nivel cortical y de nuevo dependería del hipocampo la reactivación y reorganización, para la utilización de esas memorias corticales (Ellis y Young, 1992).

La memoria emocional, es una categoría especial de memoria que involucra el aprendizaje implícito (probablemente inconsciente) y el almacenamiento de la información acerca del significado emocional de los eventos. Se puede tener un modelo de este tipo de memoria con experimentos en roedores utilizando técnicas de condicionamiento aversivo. El sistema neuronal, específicamente en la memoria emocional, involucra de manera crítica la amígdala y estructuras con las que se encuentra conectada. Las aferentes que proceden de áreas de procesamiento sensorial, tales como el tálamo y la corteza, median el aprendizaje emocional en situaciones que involucran claves sensoriales específicas, mientras que el aprendizaje acerca del significado emocional de claves contextuales más generales, involucran proyecciones de la amígdala hacia la formación hipocampal (LeDoux, 1993).

La memoria de procedimiento es una memoria evocada inconscientemente (Kandel, Schwartz y Jessell, 2000), es la que nos dice como realizar alguna tarea, como manejar o andar en bicicleta. Esta conlleva cambios en las habilidades conductuales y facilita responder apropiadamente a un estímulo por medio de la práctica (Squire y Kandel, 1999), pues involucra el almacenamiento de reflejos motores o habilidades de percepción (Milner, 1998). Para esta memoria el desempeño cambia como resultado de la práctica, pero sin tener un acceso consciente a estos eventos previos (Squire, Knowlton y Musen, 1993).

La memoria espacial se relaciona con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que permite al organismo desenvolverse en el espacio. La memoria espacial consiste en múltiples mecanismos especializados en codificar, almacenar y recuperar información acerca de rutas, configuraciones y localizaciones espaciales (Kessels, de Haan, Kappelle y Postma, 2001). De lo analizado hasta el momento, resulta claro el rol del hipocampo en la memoria declarativa de largo plazo. Por otra parte, estudios en vertebrados, no primates (O'Keefe, 1993; Olton, 1977; Sherry, Jacobs y Gaulin, 1992) apoyan fuertemente la participación del hipocampo en el procesamiento de la información espacial. En diversos estudios, se ha sugerido que las neuronas

hipocampales exhiben diferentes patrones de disparo, donde los sujetos deben distinguir entre una situación y otra para tener una respuesta correcta. La idea es consistente con la definición usual de contexto: “las condiciones interrelacionadas en las cuales algo existe u ocurre” (MeW 96, 1996). Contexto se refiere así, a una situación particular de varias circunstancias que pueden ser diferenciadas de otras situaciones con la finalidad de que los sujetos realicen la conducta correcta (O'Keefe, 1993).

CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA AMÍGDALA

La amígdala (del griego “almendra”) en el humano, está constituida por una serie de neuronas y fibras de asociación, constituyendo un gran complejo nuclear ubicado en el polo temporal del encéfalo. Se encuentra en la porción dorsomedial de dicho polo, profunda con respecto a la corteza del uncus de la circunvolución parahipocampal, a la circunvolución semilunar y a la *ambiens*. Su ubicación es rostral al extremo anterior de la prolongación temporal del ventrículo lateral, del que forma las paredes ventral, (inferior), dorsal (superior) y medial. Caudalmente, está relacionada con la porción ventral y rostral del hipocampo y se une con el extremo del núcleo caudado en humanos (William y Warwick, 1992).

El complejo amigdalino comparte su origen embriológico con el cuerpo estriado y debido a esto permanece estrechamente relacionado con el mismo (Carpenter, 1998). Superiormente se continua, en parte, con el borde inferomedial del claustro; fibras de la cápsula externa y la sustancia gris subestriada la separan parcialmente del putamen y del globo pálido. A través de la cisterna crural se relaciona estrechamente con el tracto óptico. En dirección caudal el complejo amigdalino se halla en continuidad con la cola del núcleo caudado y medialmente a éste se sitúa la estría terminal; en esta misma dirección una zona de transición lo fusiona con la porción medial de la cabeza del hipocampo (William y Warwick, 1992). En su región posterior el complejo amigdalino se ubica dorsalmente a la porción rostral del asta temporal del ventrículo lateral, formando en esta región la mitad medial del techo de la cavidad; a su vez, la cavidad forma el límite inferior de

esta región. El extremo anterior del asta temporal es un estrecho fondo de saco cuyo límite anterior y superior es el complejo amigdalino, y se encuentra aproximadamente a 3 cm. del polo temporal y a 2 cm. del surco rinal. La fisura coroidea separa el asta temporal de las cisternas crural y ambiens, es un surco localizado entre el tálamo y el fórnix y es sitio de inserción del plexo coroideo en el ventrículo lateral. Se extiende desde el foramen intraventricular a través del cuerpo, atrio y asta temporal donde se ubica en el borde interno, entre la fimbria en relación inferolateral y la estría terminal en relación superomedial. A este nivel el plexo coroideo se encuentra adherido hacia ambas estructuras por membranas endimarias llamadas tenias: la tenia fimbria y la tenia coroidea. Por esta última ingresan y egresan al sistema ventricular las arterias coroideas y las venas ventriculares. El extremo anterior de la fisura coroidea se llama punto coroideo y es una importante referencia anatómica por encontrarse justo caudal al complejo amigdalino (Carpenter, 1998). Lateralmente el complejo amigdalino se relaciona con la sustancia blanca del lóbulo temporal, al que le forma el límite inferior, exceptuando la región posterior que se relaciona con el receso del uncus y el ventrículo lateral. Medialmente el complejo amigdalino se relaciona y es profundo a los segmentos anterior y posterior del uncus (William y Warwick, 1992). Por delante y por encima el complejo amigdalino se relaciona respectivamente, con el área entorrinal y con la circunvolución semilunar. Esta última corresponde a una protrusión del núcleo amigdalino cortical, y está separada de la circunvolución ambiens y por parte de la corteza entorrinal que forma la superficie anteroinferior de esta región. La región anterior del complejo amigdalino es una zona de transición difícilmente reconocible con precisión, incluso en estudios histológicos.

El complejo amigdalino está dividido en dos grupos de núcleos principales, el corticomedia, donde se suele incluir el núcleo central y el basolateral. El grupo corticomedia-central, es hasta cierto punto pequeño y más antiguo desde el punto de vista filogenético del SNC, como el bulbo olfatorio, hipotálamo y tronco del encéfalo (Figura 3). Las subdivisiones nucleares del grupo corticomedia comprenden: 1) el área amigdalina anterior, 2) el núcleo de la estría olfatoria lateral 3) el núcleo amigdalino medial y 4) el núcleo amigdalino cortical. El núcleo

amigdalino central queda incluido en este grupo. El núcleo amigdalino cortical puede considerarse una corteza rudimentaria, con grupos irregulares de células piramidales y granulares; como ya se mencionó, ocupa la superficie elevada de la circunvolución seminular. A través de zonas de transición el complejo corticomedial se continúa con la sustancia perforada anterior, la cintilla diagonal (de Broca), la sustancia innominada, el putamen, el núcleo caudado, áreas circulares del uncus y la circunvolución parahipocampal (William y Warwick, 1992).

El grupo basolateral es la parte diferenciada más grande y más reciente en el desarrollo filogenético. Tiene conexiones amplias con la corteza cerebral. Las subdivisiones de este grupo nuclear son: 1) el núcleo amigdalino lateral, 2) el núcleo amigdalino basal y 3) un núcleo amigdalino basal accesorio. En parte se continúa con el claustró y a través de una zona transicional corticoamigdalina, con la corteza de la circunvolución parahipocampal (Carpenter, 1998; William y Warwick, 1992).

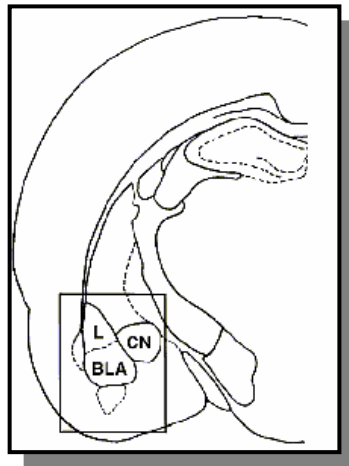


Figura 3. Ubicación de los núcleos amigdalinos en un corte coronal del cerebro de la rata. Núcleo lateral (L), núcleo central (NC) y núcleo basolateral (BLA) (Roosendaal y McGaugh, 1996b).

Citoquímica del complejo amigdalino

La citoquímica del complejo amigdalino demuestra la presencia de varios neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) Tabla 1. Los péptidos que se hallan en la células y terminaciones del complejo amigdalino comprenden la somatostatina, encefalina, sustancia P, colecistoquinina, neurotensina y péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Gallagher, Kapp, Musty y Driscoll, 1977).

Las aferentes noradrenérgicas provienen del locus coeruleus, y las dopaminérgicas del área ventral del tegmento y de la sustancia negra del mesencéfalo. Los axones se proyectan hacia el complejo amigdalino a través de la estria terminal y por las vías ventrales. Las terminaciones que contienen estos neurotransmisores están distribuidos de manera similar, con las mayores densidades en el núcleo central. Las fibras colinérgicas se originan en las grandes neuronas colinérgicas de la sustancia innominada y sus terminaciones se distribuyen con mayor densidad en el núcleo amigdalino basal y en la cintilla olfatoria lateral (Pitkanen, Savander y LeDoux, 1997). Las fibras serotoninérgicas se originan en el núcleo dorsal del rafe y tienen una gran densidad en los núcleos amigdalinos basal y lateral. Los niveles de somatostatina del complejo amigdalino se encuentran entre los mayores del encéfalo y parecen tener un origen intrínseco. Las células y terminaciones inmunorreactivas a la encefalina, sustancia P y neurotensina tienen un origen intrínseco y se localizan principalmente en los núcleos central y medial. Las células que contienen colecistoquinina y VIP se encuentran presentes en los núcleos amigdalinos laterales y en la corteza piriforme. Muchas de las neuronas amigdalinas que sintetizan estos péptidos se proyectan hacia la región preóptica y los núcleos hipotalámicos (Carpenter, 1998; Kandel et al., 2000).

Tabla 1. Se muestra la localización de los receptores a neurotransmisores amigdalinos y los péptidos en humanos. Modificado de Castro-Sierra (2005).

NEUROTRANSMISOR	LOCALIZACIÓN
Noradrenalina	Mayor densidad en núcleo central
Dopamina	Mayor densidad en núcleo central
Acetilcolina	Mayor densidad en el núcleo amigdalino basal y cintilla olfatoria lateral
Serotonina	Mayor densidad en núcleo basal y lateral
GABA _A	En el núcleo basolateral
GABA _B	En el núcleo basolateral y lateral
PEPTIDOS	LOCALIZACIÓN
Encefalina, sustancia P, Neurotensina	Mayor densidad en núcleo central y medial.
Colecistoquinina, VIP	Núcleos amigdalinos laterales y corteza piriforme.

Interconexiones de la amígdala

La amígdala posee dos vías importantes de proyección:

1) Por un lado, la estría terminal, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipocampo lateral, el núcleo del techo de la estría terminal, el núcleo acumbens y los núcleos septales. Este conjunto de axones se originan fundamentalmente en las células del grupo corticomediale (McDonald, 1991a).

2) Por otro lado la vía amígdalo-fugal-ventral. Considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos del tronco encefálico, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo, a los núcleos septales, al estriado ventral, al giro cingular rostral y a la corteza orbitofrontal. Estos axones se originan tanto en el grupo celular basolateral como en el núcleo central (Figura 4) (McDonald, 1991b; Russchen y Price, 1984).

La amígdala establece conexiones bidireccionales con la corteza orbital y otras áreas prefrontales y con la corteza temporal. A través de la estría terminal y de la vía amígdalo-fugal-ventral está comunicada con el área septal y el

hipotálamo, los cuales establecen conexiones bidireccionales con diferentes núcleos del tronco y con la médula espinal. La amígdala a través de la vía amigdalofugal-ventral envía proyecciones al núcleo dorsomedial del tálamo, y este, por su parte, a la corteza cerebral (McDonald, 1991a).

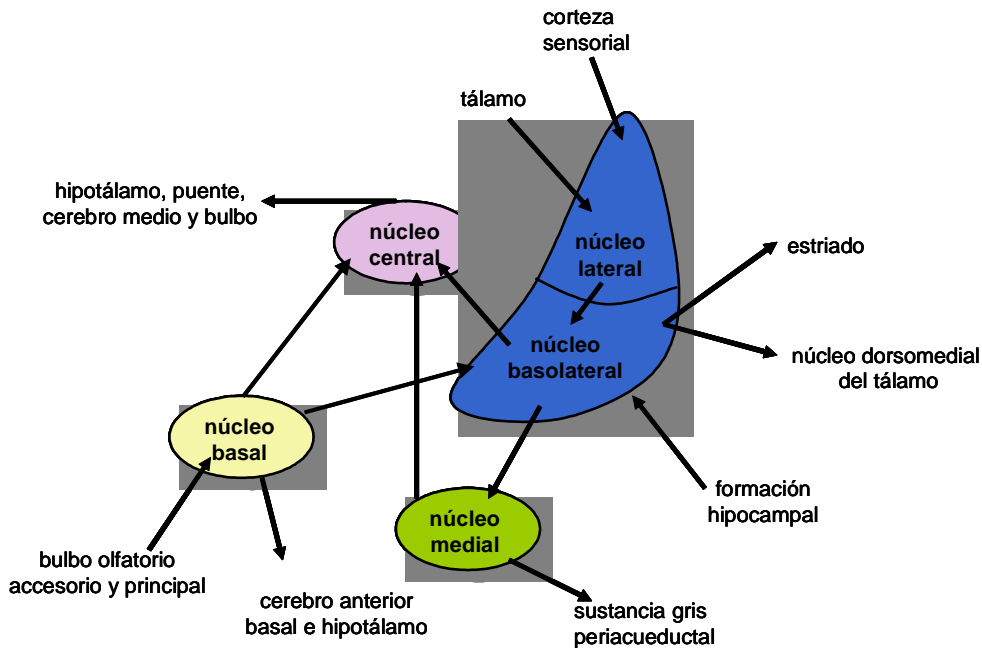


Figura 4. Esquema que muestra las interconexiones de la amígdala temporal. Modificada de www.unifr.ch/.../amygdala-connections.jpg.

CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DEL ESTRIADO

En la base del cerebro anterior se reconoce un grupo de núcleos denominados ganglios basales (basales, porque estas estructuras parecen ser la base de los hemisferios cerebrales y ganglios porque los histólogos en el siglo XIX los denominaron así por ser grupos de neuronas grandes). Los núcleos que componen a estos ganglios, en mamíferos, son: el núcleo caudado, el putamen, el acumbens (neostriado ventral), el globo pálido (externo o interno, en la rata se llama núcleo entopeduncular, o ventral que incluye el tubérculo olfatorio), la sustancia nigra (compacta o reticulada), el núcleo subtalámico, el tegmento ventral

anterior, la amígdala y el claustró (Figura 5) (Albin, Young y Penney, 1989; Bargas, Galarraga y Aceves, 1998).

El núcleo caudado es una extensión alargada del putamen. Ambos núcleos tienen una estructura neuronal similar y juntos son llamados neostriado; es llamado así ya que hay bandas de fibras que pasan a través de él y que producen una apariencia estriada (Kitai, 1981).

En roedores el estriado es una masa nuclear de gran extensión y no se distingue el caudado del putamen.

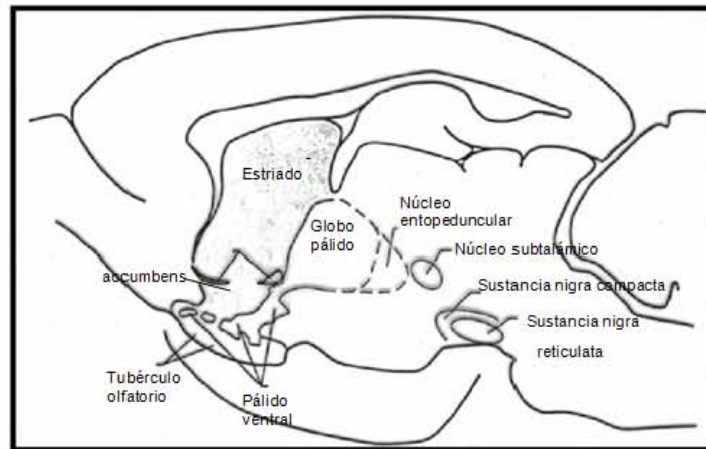


Figura 5. Localización de los ganglios basales en roedores. Modificada de Heimer, Zahm y Alheid (1995).

Citología del estriado

El estriado de la rata, está dividido en dos compartimientos: el parche y la matriz, los cuales están definidos por sus conexiones, neurotransmisores, enzimas y tipos de receptores. El área de parche puede ser delimitada en el sujeto adulto por altos niveles de receptores opiáceos, sustancia P y neurotensina y las aferencias son principalmente de la corteza prefrontal; en tanto que el área de la matriz puede ser identificada por altos niveles de somatostatina, receptores de neurotensina, acetilcolina y terminales talámicas del complejo centromedial parafascicular (Fishell y van der Kooy, 1987).

Hay varios tipos celulares en el estriado; las células más abundantes (hasta en un 90-95%) son las medianas espinosas, que son llamadas también neuronas de proyección. Estas neuronas son por excelencia GABAérgicas, pero también coexpresan péptidos neuroactivos tales como sustancia P, encefalina, dinorfina y neurotensina. Existen también las interneuronas, de éstas hay varios tipos que han sido nombradas principalmente por sus propiedades electrofisiológicas, pero cada una de ellas tiene diferente morfología (Figura 6) y diferente sensibilidad al marcaje. Se encuentran las de descarga rápida (Fast-spiking, FS), las cuales tienen un disparo corto con un tiempo de hiperpolarización también corto; las de descarga persistente y bajo umbral con una despolarización persistente (Persistent low-threshold spikes, PLTS) y las células de post-hiperpolarización sostenida (long-lasting after hyperpolarization, LA) que tienen potenciales menos negativos, resistencias de entrada más grandes y una hiperpolarización posterior de mayor duración y mayor amplitud (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi, Wilson, Augood y Emson, 1995).

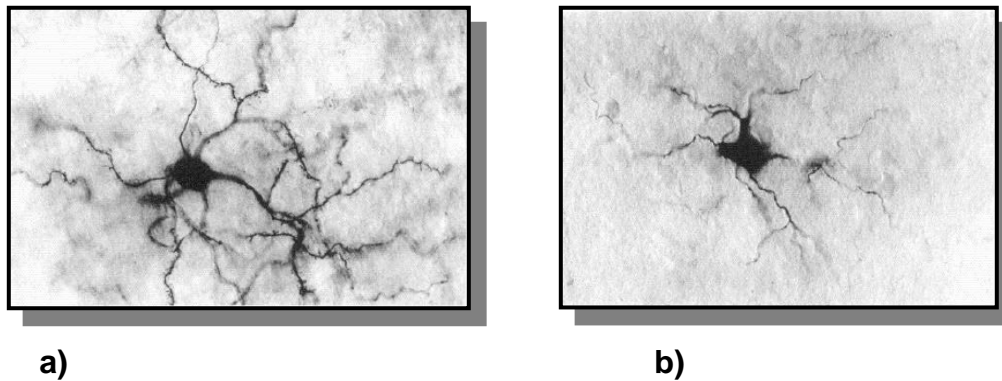


Figura 6. Se muestran en el estriado de la rata: a) neuronas medianas espinosas, b) interneuronas (Kawaguchi, 1993).

Interconexiones del estriado

Existen proyecciones al núcleo caudado y al putamen desde amplias zonas de la corteza cerebral. Estas conexiones están organizadas topográficamente. Así por ejemplo las regiones dorsales del núcleo caudado reciben conexiones de las regiones dorso mediales de la corteza cerebral, mientras que las regiones ventrales y mediales de la cabeza del núcleo caudado reciben proyecciones de las regiones más laterales de la corteza (lóbulo temporal). También se ha podido determinar que las cortezas sensitiva y motora primarias se conectan con el núcleo caudado bilateralmente (Goldman y Nauta, 1977; Selemon y Goldman-Rakic, 1985).

Una segunda fuente de proyecciones hacia el estriado lo constituyen algunos núcleos talámicos, como el centromediano y el parafascicular (de ubicación medial al centro mediano). Como estos núcleos reciben aferencias de la formación reticular del tronco encefálico, este circuito permite a la formación reticular modular indirectamente la actividad de las neuronas del cuerpo estriado. Una tercera fuente de aferencias al estriado lo constituyen las proyecciones nigro-estriatales del mesencéfalo, estas liberan dopamina en las terminales siendo su función inhibitoria (Bouyer, Miller y Pickel, 1984; Hattori, McGeer y McGeer, 1979; Kemp y Powell, 1971; Totterdell y Smith, 1989).

Las eferentes del estriado se originan en el caudado y el putamen y terminan en el globo pálido. El neurotransmisor liberado en la terminal es GABA. Otra conexión es la estriato-nigral la cual se origina en el caudado y el putamen y termina en la sustancia negra. Se sabe que algunas terminales de esta vía liberan GABA mientras otras liberan sustancia P (Gerfen, 1992; Levesque y Parent, 2005; Smith, Bevan, Shink y Bolam, 1998).

Por último, la eferencia del núcleo lenticular se origina en el globo pálido, el cual ya sea vía asa lenticular o fascículo lenticular proyecta hacia el tálamo o hacia el núcleo subtalámico (Figura 7).

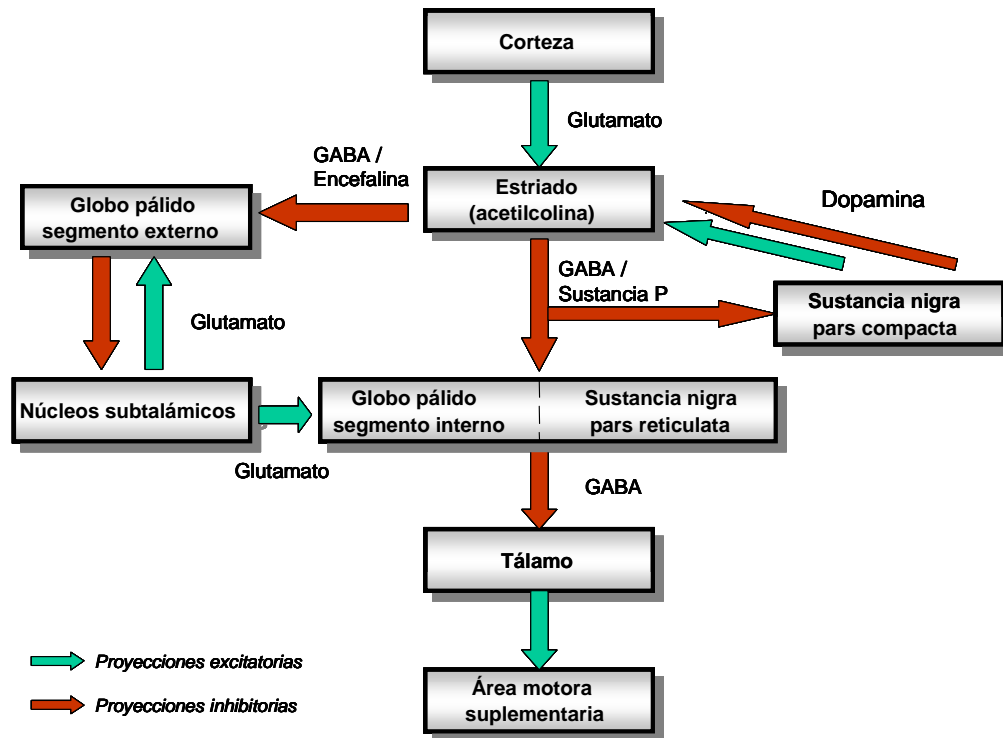


Figura 7. Interconexiones del estriado. Modificado de Kandel y Castellucci (1974).

GLUCOCORTICOIDES Y SUS RECEPTORES

Los glucocorticoides son un importante subgrupo de hormonas esteroideas, producidas en la corteza adrenal bajo la influencia reguladora de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Son importantes elementos del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), un circuito neuroendocrino implicado de forma crítica en la respuesta al estrés y las emociones, así como en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo constituyen un centro de integración de influencias procedentes de diversos sistemas de neurotransmisión originados en diversas áreas cerebrales, entre las que se incluyen la corteza prefrontal, el hipocampo y el septum. Estas neuronas secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP), dos hormonas peptídicas

capaces de estimular la liberación de ACTH en la hipófisis anterior (Buckingham, 2000; Lopez-Calderon, Ariznavarreta y Chen, 1991).

Así pues, los glucocorticoides (el cortisol es el principal glucocorticoide endógeno en humanos, y la corticosterona en diversas especies animales, como la rata, el ratón y el pollo) son los productos finales del eje HPA, un sistema que, en condiciones basales, presenta patrones de secreción pulsátil y circadiana de las diferentes hormonas que lo componen. En situaciones de estrés físico o psicológico, las estructuras cerebrales implicadas en la regulación de este circuito estimulan el PVN, que, a su vez, activa la cadena de respuestas endocrinas en los distintos componentes del eje (Buckingham, 2000; Herman et al., 2003; López, Akil y Watson, 1999). Tan importante como es la activación de esta respuesta de estrés para la adaptación y supervivencia del organismo, lo es la terminación de la misma, ya que el mantenimiento prolongado de altos niveles de estas hormonas particularmente de glucocorticoides es altamente dañino, y puede incluso llegar a ser letal. En este contexto, los glucocorticoides desempeñan un papel crítico en la terminación de su propia secreción. Dicha retroalimentación negativa la realizan mediante la inhibición de la secreción de CRH y ACTH en el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente, así como al interaccionar con mecanismos específicos en el hipocampo y otras regiones cerebrales (López et al., 1999). Además de ejercer un amplio número de acciones en distintos sistemas del organismo, entre las que se incluyen la regulación de los niveles de glucosa, de la presión sanguínea y de la respuesta inmunológica, debido a su naturaleza lipofílica los glucocorticoides pueden penetrar en el cerebro y actuar en distintas áreas cerebrales mediante la activación de dos tipos de receptores intracelulares, el MR y el GR, cuyo principal mecanismo de acción es genómico (Losel y Wehling, 2003).

Además existen pruebas crecientes de que los glucocorticoides también pueden ejercer acciones rápidas, no genómicas, mediante la interacción con diferentes proteínas de la membrana celular incluidos receptores para neurotransmisores y presuntos receptores no genómicos específicos para los glucocorticoides (Makara y Haller, 2001; Sandi, Venero y Guaza, 1996).

Receptores a glucocorticoides (GRs) en el cerebro

Los receptores glucocorticoides son factores de transcripción dependientes del ligando que actúan con las regiones reguladoras de DNA para los genes blanco, son receptores llamados de núcleo, sin embargo se encuentran en su forma inactiva en el citosol. La RNA polimerasa no interactúa directamente con los receptores (Judy y Welshons, 1998).

Estos receptores están constituidos por 777 aminoácidos y existen dos subtipos: GR α (777 a.a) y GR β (742 a.a). Los más abundantes son los GR α y se encuentran en el citoplasma, los GR β son menos abundantes y se encuentran más en el núcleo, se postula que pueden jugar un papel inactivador de los GR α . En la Figura 8 se muestra un esquema del receptor a glucocorticoide.

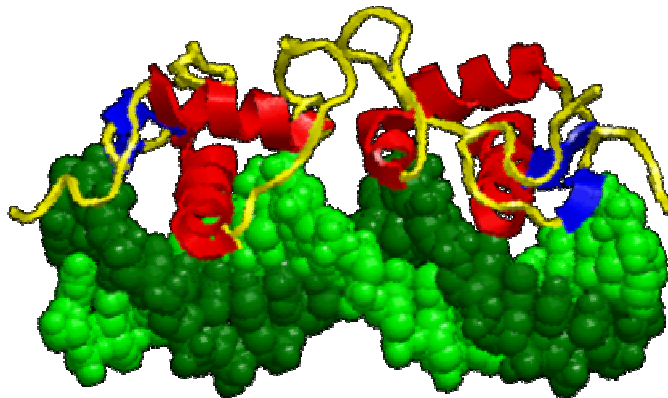


Figura 8. Gluco-DNA: una porción del receptor a glucocorticoide se une al DNA; el receptor ayuda a regular la expresión del código genético. En el núcleo, la unión ligando-receptor se une al elemento activo de cisteína (azul), llamado elemento de respuesta a glucocorticoide (GRE). Modificada de http://gibk26.bse.kyutech.ac.jp/jouhou/image/dna-protein/all/small_N1r4r.png

Se sabe que la hormona se une a su receptor en el citosol; el que pueda llevarse a cabo dicha unión es gracias a la participación de las proteínas de reacción de calor (Heat shock proteins) para que se formen dímeros que viajan a través del citosol, hasta llegar al núcleo en donde es liberado de las proteínas y puede unirse a la cadena de DNA para realizar su función de receptor del núcleo. Aquí promueve la síntesis de proteínas como se esquematiza en la Figura 9 y la posible regulación de

la expresión de genes que desencadena la activación de dicho receptor (de Kloet et al., 1993).

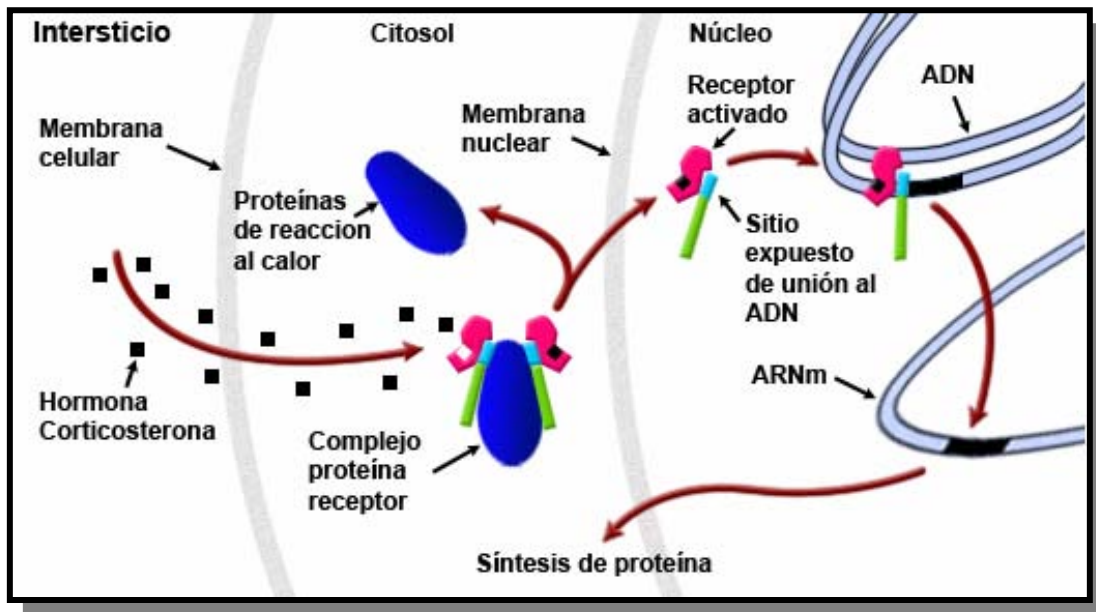


Figura 9. Representación de los mecanismos de acción de las hormonas glucocorticoides: la hormona atraviesa la membrana celular, ya en el citosol se crea un complejo hormona-receptor de dímeros formados por el receptor y proteínas. Así atraviesa el citosol hasta llegar a la membrana del núcleo en donde para entrar a este se libera de la proteína y queda expuesto su sitio de unión a la cadena del ADN en donde se inicia la señal para la generación de la nueva síntesis de proteínas. Modificado de Harrison y Lippman (1989).

Se han realizado estudios para conocer acerca de la localización de los GRs en diferentes regiones cerebrales, tales como: la amígdala, el hipocampo, la región septal, el tálamo estriado y la corteza, etc.

Ahima, Krozowski y Harlan (1991) reportaron la presencia de GRs en el sistema nervioso central de la rata.

Se ha descrito a través de técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación *in situ* en ratas adultas, la presencia GRs en el estriado en alta densidad y en la BLA en densidad moderada (Morimoto et al., 1996) (Figura 12).

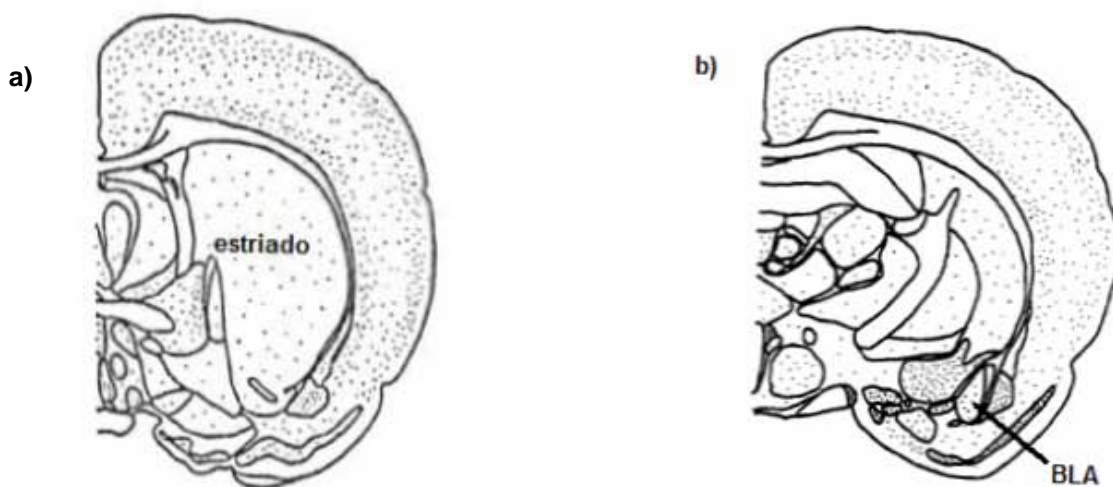


Figura 12. Se muestra con puntos la localización de células que contienen RNAm de receptores a glucocorticoides en el estriado y la BLA, a y b respectivamente. Figura modificada de Morimoto et al. (1996).

Ritmos de secreción de los glucocorticoides

En el ser humano se describió un ritmo circadiano para la secreción de cortisol desde hace más de 30 años. Este ritmo se caracteriza por un aumento en la secreción que se inicia en la madrugada, alcanzando su máximo nivel durante el día, disminuye paulatinamente durante el periodo vespertino y desciende a valores mínimos durante la noche (Figura 10). Existe además secreción pulsátil de corticosteroides y ACTH con descargas que suceden cada tres horas; estas descargas son más frecuentes durante el aumento circadiano, ya que durante el resto del día son más espaciadas y de magnitud menor. En la sincronización de la secreción con el periodo diurno interviene una vía neuronal que se inicia en la retina y termina en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Greenspan, 1993).

El ritmo circadiano de secreción del cortisol aparece entre los 3 y 8 días de vida y una vez establecido persiste aun en situaciones de ayuno o privación de sueño durante 2 ó 3 días. En los individuos que cambian totalmente el horario de sueño-vigilia, o en los que se trasladan a zonas geográficas con distinto horario,

se produce un acomodo del ritmo suprarrenal al nuevo horario, que tarda entre 5 y 15 días en restablecerse totalmente. Se ha encontrado un ritmo circadiano en la sensibilidad del eje suprarrenal al efecto inhibitor de los glucocorticoides. Esta sensibilidad es máxima cuando se administran los glucocorticoides entre las 4 y las 8 horas, antes del pico de máxima secreción circadiana. La intensidad de la respuesta a un estímulo estresante también varía a lo largo de la vida, siendo mayor cuando los niveles de cortisol son mínimos (Norris, 1997).

Además del ritmo circadiano existe una secreción episódica, es decir, que la secreción de cortisol no es continua, sino intermitente durante periodos de tiempo de apenas unos minutos. Entre estos periodos secretores la corteza puede no segregar cortisol durante minutos o incluso durante horas. La secreción episódica y circadiana de ACTH no se debe a descensos del cortisol plasmático, sino que es intrínseca al hipotálamo e independiente del control por retroalimentación negativa de los glucocorticoides (Rukebusch, Phaneuf y Dunlop, 1994).

La corteza suprarrenal secreta glucocorticoides en respuesta a una gran variedad de estímulos estresantes. Al igual de lo que ocurre con el ritmo circadiano, la respuesta al estrés se produce por la activación de la secreción hipotalámica de CRH, ADH y otras hormonas hipotalámicas, que estimulan la secreción hipofisiaria de ACTH. Durante el estrés el ritmo circadiano de cortisol y ACTH desaparece y la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides puede ser no efectiva. El cortisol inhibe la síntesis de ACTH, de CRH y de otras hormonas liberadoras de ACTH, como la ADH, la angiotensina y la CCK. Se puede observar el efecto inhibitor de los glucocorticoides a los pocos minutos de su administración, durante el periodo en el cual están aumentando los niveles plasmáticos de glucocorticoides. El grado o magnitud de esta inhibición rápida es proporcional a la velocidad del incremento de los niveles de glucocorticoides en el plasma y se debe a una disminución de la liberación de CRH y ACTH (Antoni, 1986).

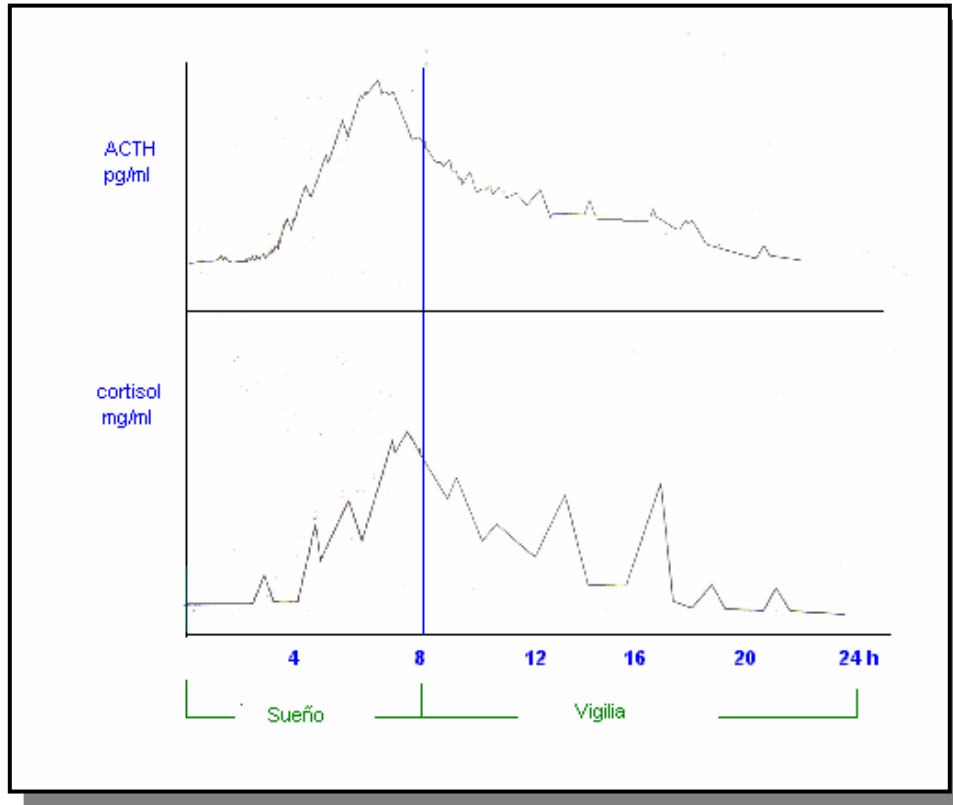


Figura 10. Secreción circádica de ACTH y cortisol en el hombre.

Por otro lado, estudios en ratas, han reportado que los niveles del esteroide son más altos durante la tarde que durante la mañana (Ader, Friedman y Grotta, 1967). El máximo valor del nivel en suero de corticosterona en promedio, en ratas macho, con un ciclo de luz-obscuridad, de 6:00-18:00 es de 367.7 ± 28 ng/ml, a las 18 horas del día, y un valor mínimo de entre 160 y 170 ng/ml a las 9 horas del día (Luna, Guzman, Navarro, Delapena y Valverde, 1995). Pagano y Lovely (1972) en pruebas de memoria reportaron que la retención de las ratas entrenadas y medidas en tareas de memoria durante el pico alto del esteroide fueron mejores con respecto a las ratas entrenadas y medidas durante los picos bajos. Basándonos en estos hallazgos, en el presente trabajo, decidimos hacer los experimentos por la mañana, ya que los niveles de la hormona son menores y como se dijo anteriormente, en este caso, se ha visto que la retención de la rata es menor, de esta manera, siendo posible encontrar los efectos facilitadores de los tratamientos administrados en el presente estudio.

Barrera hematoencefálica y los glucocorticoides

La barrera hematoencefálica (Figura 11) puede definirse como una característica funcional de los vasos sanguíneos del SNC, por la que se impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso. Existen dos tipos de barreras o interfases: la que separa sangre y cerebro, conocida como BBB (blood brain barrier) y la que separa sangre y CSF (cerebrospinal fluid) a nivel de los plexos coroideos.

En principio la BBB impide la entrada al cerebro desde la sangre de todas las moléculas excepto las más pequeñas y lipofílicas. Sin embargo, se ha demostrado que grandes moléculas hidrosolubles pueden entrar y lo hacen gracias a un mecanismo de transporte activo.

En la barrera que separa sangre y CSF: existen 4 tipos de plexos coroideos, según su localización: dos grandes en los ventrículos laterales, uno más pequeño en el tercer ventrículo y uno solo en el cuarto ventrículo.

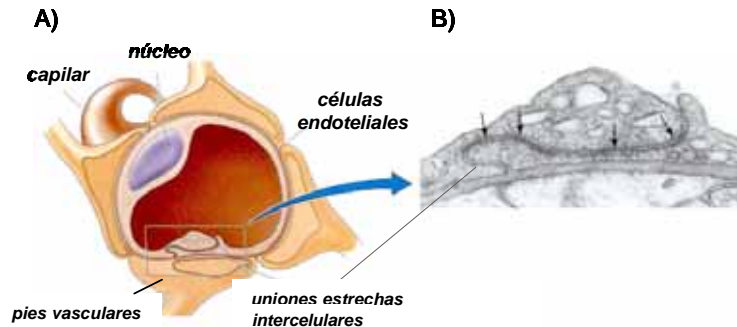


Figura 11. A) Estructura de la barrera hematoencefálica en un corte transversal de un capilar cerebral. B) Micrografía electrónica que muestra la apariencia de las uniones estrechas intercelulares entre las células endoteliales vecinas (flechas). Figura modificada de http://www.daviddarling.info/images/blood-brain_barrier_2.jpg

Transporte de glucocorticoides hacia el cerebro

Las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan el factor liberador de corticotropina, (CRF) en respuesta al estrés, CRF

crucen a través del sistema porta hipotalámico-hipofisiario, estimulando la liberación de ACTH y éste alcanza la circulación periférica y estimula así la liberación de glucocorticoides de la corteza adrenal. Los glucocorticoides (GRs) en plasma mayormente están unidos a proteínas (aproximadamente 90%) tales como globulina y albúmina. A causa de su naturaleza lipofílica, los GRs rápidamente cruzan la bicapa lipídica de la membrana de las células de los plexos coroideos y de la barrera hematoencefálica (Glezer y Rivest, 2004).

Es importante resaltar, que la mayor parte de los corticosteroides, aldosterona y cortisol (corticosterona en los roedores) son secretados en la corteza adrenal bajo la regulación del sistema renina-angiotensina y del eje hipotálamo pituitaria adrenal. Sin embargo, la ventaja de las técnicas moleculares hoy en día, ha arrojado evidencia que apoya la existencia de sistemas corticosteroidógenos extra-adrenales. La mayor atención se ha enfocado hacia el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, donde han sido identificadas enzimas necesarias para la síntesis *in novo* de corticosteroides. Aunque la evidencia de que la producción local de corticosteroides es fuerte, la cualidades del esteroide, podrían ser pequeñas comparadas con las de la producción adrenal. Por lo tanto, es aun tema de debate si los corticosteroides extra-adrenales tienen algún significado fisiológico. Esto, podría depender de factores tales como, la concentración local, la proximidad hacia las células blanco, etc. (Davies y MacKenzie, 2003).

LA AMÍGDALA COMO MODULADOR DE LA MEMORIA

Diferentes estudios realizados en seres humanos y animales han relacionado a la amígdala con los procesos de modulación de la memoria y, concretamente, con la facilitación de la memoria producida por un estado de activación emocional (Adolphs, Tranel y Denburg, 2000; Cahill et al., 1996). En los últimos años, se han sugerido gran cantidad de estudios que intentan determinar si la amígdala puede considerarse un sistema modulador de la memoria. Para ello, esta estructura debería cumplir tres requisitos:

1. La activación de la amígdala tendría que facilitar y deteriorar la memoria, siendo estos efectos dependientes del tiempo.
2. La amígdala no tendría que ser el sitio de almacenamiento necesario para el aprendizaje y la memoria, pero sí para que se manifiesten los efectos moduladores sobre la memoria de diferentes sustancias.
3. La amígdala modularía el almacenamiento de la memoria en otras zonas del encéfalo, diferenciándose de otros sistemas que participan en la adquisición y retención de tareas relacionadas con un tipo específico de memoria.

En cuanto a la primera característica, se ha puesto de manifiesto que la estimulación eléctrica post-entrenamiento de la amígdala es capaz de modular la retención de diferentes tareas (Bennett, Liang y McGaugh, 1985; Liang y McGaugh, 1983b; Liang, Bennett y McGaugh, 1985; Sternberg y Gold, 1981), y que la administración de diferentes sustancias y hormonas (Quirarte et al., 1997; Roozendaal y McGaugh, 1996a, 1996b; Roozendaal et al., 1996b; Roozendaal y McGaugh, 1997), incluso sustancias como la adrenalina (Cahill y McGaugh, 1991; Liang y McGaugh, 1983a; Liang, Juler y McGaugh, 1986; Liang, Chen y Huang, 1995), que administrada periféricamente no cruza la barrera hematoencefálica, son capaces de modular la memoria y que esta modulación puede deberse, al menos en parte, a la activación de la amígdala. La mayoría de experimentos sugieren que la memoria puede ser modulada por diferentes sistemas de neurotransmisores, como el noradrenérgico (Ferry y McGaugh, 1999; Hatfield y McGaugh, 1999; Introini-Collison, Miyazaki y McGaugh, 1991; Roozendaal, Koolhaas y Bohus, 1993), gabaérgico (Ammassari-Teule, Pavone, Castellano y McGaugh, 1991; Da Cunha, Roozendaal, Vazdarjanova y McGaugh, 1999; Dickinson-Anson y McGaugh, 1997; Izquierdo et al., 1990; Jerusalinsky et al., 1994; Salinas y McGaugh, 1996) y el peptidérgico (Dalmaz, Introini-Collison y McGaugh, 1993; Introini-Collison, Nagahara y McGaugh, 1989; Introini-Collison, Dalmaz y McGaugh, 1996; McGaugh, Introini-Collison, Juler y Izquierdo, 1986;

McGaugh, Introini-Collison y Nagahara, 1988), cuya activación produce la liberación de noradrenalina en la amígdala y la activación de receptores β -adrenérgicos. Por su parte, esta activación de los receptores β -adrenérgicos, resulta en una activación colinérgica por la activación de receptores muscarínicos en esta estructura (Dalmaz et al., 1993; Introini-Collison et al., 1996). Después de integrar estas influencias moduladoras, la amígdala envía sus influencias, a través de la estría terminal, una de las principales vías eferentes de la amígdala aunque contiene también aferencias y eferencias, a otras áreas cerebrales relacionadas con la consolidación de la memoria (Figura 13).

En cuanto a los experimentos que sugieren que la amígdala no es necesaria para el aprendizaje y la memoria, pero sí para que se pongan de manifiesto los efectos moduladores sobre la memoria de diferentes sustancias, hay que destacar los experimentos centrados en el estudio del núcleo basolateral de la amígdala y de la estría terminal. Se ha constatado que la lesión de la estría terminal (Liang y McGaugh, 1983b, 1983a; McGaugh et al., 1986; Roozendaal y McGaugh, 1996a) o del núcleo basolateral (Roozendaal y McGaugh, 1996b; Roozendaal et al., 1996b; Roozendaal y McGaugh, 1997; Roozendaal, Sapolsky y McGaugh, 1998; Tomaz, Dickinson-Anson y McGaugh, 1992), pero no la de otros núcleos de la amígdala, es capaz de bloquear los efectos moduladores de diferentes tratamientos, sin tener efectos por sí misma sobre el aprendizaje o la retención. Estos datos sugieren que tanto el núcleo basolateral como la estría terminal se relacionan con la modulación de la memoria.

Por último, otra de las características que tendría que cumplir la amígdala para poder considerarse un sistema regulador de la memoria es la de modular el almacenamiento de la memoria en otras zonas del encéfalo, diferenciándose de otros sistemas cerebrales que participan en la adquisición y retención de tareas relacionadas con un tipo específico de memoria. En este sentido, los resultados de algunos experimentos han sugerido que la amígdala podría modular el almacenamiento de memorias dependientes del hipocampo y del núcleo caudado (Hatfield y McGaugh, 1999; Packard, Cahill y McGaugh, 1994; Roozendaal y McGaugh, 1997).

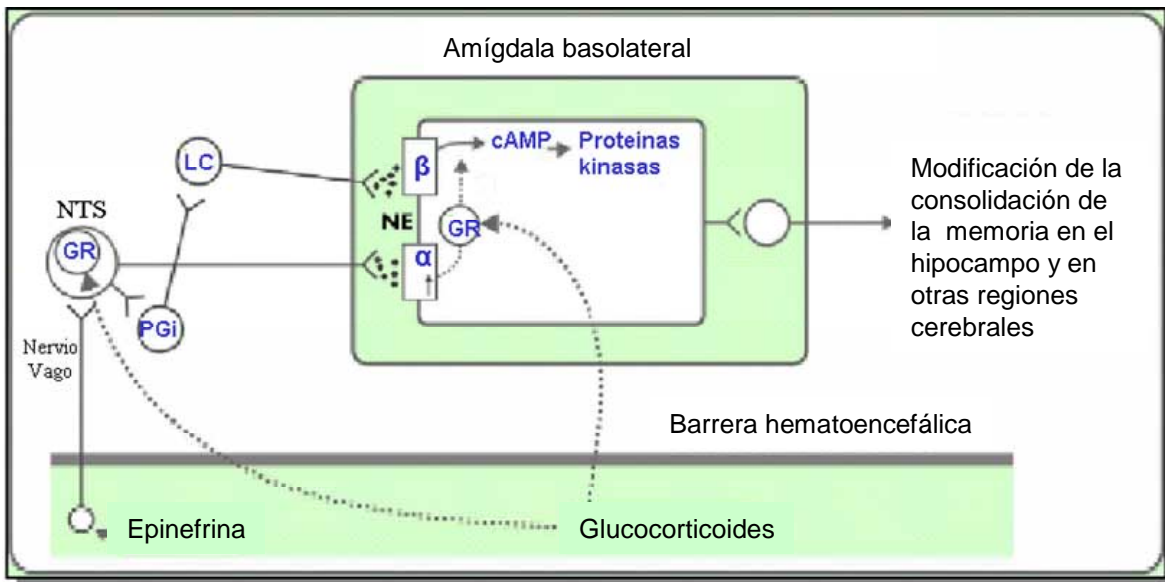


Figura 13. Interacciones de hormonas adrenales de estrés con el sistema noradrenérgico de la amígdala basolateral. La epinefrina no atraviesa libremente la barrera hematoencefálica, activa los receptores β -adrenérgicos localizados periféricamente en proyecciones aferentes vagales hacia el núcleo del tracto solitario. Las proyecciones noradrenérgicas de esta región, influyen la actividad neuronal en otras regiones implicadas en la memoria. NTS: núcleo del tracto solitario, GR: receptor a glucocorticoide, LC: locus coeruleus, PGi: núcleo paragigantocelular. cAMP: Adenosín -5'-trifosfato Adenosín 3'-5'-monofosfato cíclico. Modificado de Roozendaal et al. (2006).

PARTICIPACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Las razones para estudiar las acciones de los glucocorticoides en los procesos cognitivos son múltiples. Aunque los glucocorticoides son hormonas y son liberadas en el organismo a nivel periférico, su naturaleza lipofílica les permite atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al cerebro. En segundo lugar, la alta densidad de receptores para corticosteroides expresados en áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria, denota su localización clave para afectar funciones cognitivas. En tercer lugar, es amplia la evidencia de que la consolidación de la memoria a largo plazo depende de procesos de síntesis de

proteínas. Dado que el mecanismo clásico de acción de los glucocorticoides es la modulación de la transcripción génica, con efectos inmediatos sobre la síntesis de un amplio número de proteínas. Esta regulación podría tener importantes consecuencias en las características funcionales y estructurales del sistema nervioso, y se incluyen en las mismas los procesos neurobiológicos implicados en la formación de la memoria. Además, en los últimos años, se ha demostrado que los glucocorticoides afectan numerosos procesos celulares y moleculares en las células cerebrales (McEwen, 1999), el principal substrato de la conducta y la función cognitiva.

Diversos estudios han evaluado si la fuerza con la que se establece la información en una memoria a largo plazo, podría depender del grado de estrés implícito en la situación de entrenamiento (Cordero, Merino y Sandi, 1998; Sandi y Rose, 1994a, 1994b, 1997). Un modo de abordar esta pregunta consiste en manipular la intensidad del estresor utilizado como estímulo incondicionado (EI) en una prueba determinada y, a continuación, evaluar si se observa alguna relación entre los niveles de corticosterona en el período post-entrenamiento y el nivel de recuerdo mostrado por los animales en pruebas posteriores. En pruebas de entrenamiento en las que el estímulo incondicionado es un choque eléctrico, generalmente se manipula la intensidad de dicho choque cuando se persiguen los fines antes mencionados. En una serie de experimentos llevados a cabo en la prueba del condicionamiento del miedo al contexto, y en los que distintos grupos de ratas se sometieron a diversas intensidades de choque eléctrico en un rango entre 0.2 y 1 mA, se observó una relación directa entre la intensidad del estresor en el entrenamiento y el nivel de inmovilización (respuesta utilizada como la variable dependiente indicativa de 'miedo' condicionado) observado posteriormente en las pruebas de retención. Además, los niveles circulantes de corticosterona correlacionaron positivamente con la fuerza con la que el condicionamiento del miedo al contexto se establece en la memoria (Cordero et al., 1998). Sin embargo, en la prueba de aprendizaje de evitación pasiva, se ha descrito que la utilización de intensidades de choque eléctrico elevadas, en lugar

de producir una potenciación de la memoria, induce el efecto opuesto: inhiben la formación de la memoria (Roozendaal, 2002).

En la prueba del laberinto acuático, se ha descrito un fenómeno análogo al descrito anteriormente, como resultado de la manipulación de la temperatura del agua de la piscina durante la fase de adquisición. En esta prueba, los animales tienen que aprender a encontrar una plataforma sumergida, y por lo tanto no visible, con ayuda de claves espaciales ubicadas en el exterior de la piscina. Dicho aprendizaje depende del funcionamiento íntegro del hipocampo (Riedel et al., 1999) y de la temperatura del agua (Sandi, Loscertales y Guaza, 1997). Así, si se entrena a los animales a una temperatura de 19° C, 24 horas después de la primera sesión de entrenamiento, presentan una mejor ejecución de la tarea, que ratas entrenadas a 25° C. De nuevo, los niveles post-entrenamiento de corticosterona plasmática se relacionan con la fuerza con la que el aprendizaje espacial se establece en la memoria en estas dos condiciones experimentales, y las ratas entrenadas a 19° C presentan niveles hormonales más elevados que las entrenadas a 25° C.

Los estudios anteriores indican la existencia de una correlación entre la secreción de glucocorticoides en el entrenamiento y la forma con la que se almacena la información de largo plazo. Una de las aproximaciones experimentales realizadas para evaluar si existe una relación funcional entre la liberación de corticosterona inducida por el entrenamiento, y el nivel de ejecución mostrado posteriormente por los animales en pruebas de retención de la memoria consiste en la inhibición de la secreción de corticosterona asociada al aprendizaje. Para ello, los métodos más utilizados son la adrenalectomía y la inyección de inhibidores de la síntesis o la secreción de los glucocorticoides, como la metirapona o la aminoglutatimida respectivamente. Por ejemplo, cuando se adrenalectomiza a los animales, se eliminan totalmente los niveles circulantes de corticosterona. Diversos estudios han mostrado que el entrenamiento de ratas en dichas condiciones interfiere con la formación de la memoria de distintas pruebas de aprendizaje, incluido el condicionamiento del miedo al contexto (Pugh, Tremblay, Fleshner y Rudy, 1997), y el laberinto acuático (Oitzl y de Kloet, 1992;

Rooyendaal, Bohus y McGaugh, 1996a). Así pues, también se ha demostrado que la inyección intracerebroventricular de metirapona (inhibidor de la secreción de glucocorticoides) después del entrenamiento en un laberinto de agua, incrementa las latencias para encontrar la plataforma, lo que refleja la falta de consolidación de la información espacial (Oitzl y de Kloet, 1992).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha investigado si existe interacción entre la amígdala y otras estructuras que regulan los efectos de los glucocorticoides sobre la memoria. Al respecto, se ha reportado que las lesiones del núcleo basolateral de la amígdala bloquean los efectos de facilitación de la memoria producidos por la activación de los GRs del hipocampo, corteza prefrontal y núcleo accumbens (Roozendaal et al., 1999b; Roozendaal et al., 2004). Los resultados de estos estudios muestran, que la actividad del núcleo basolateral de la amígdala es esencial para la modulación hormonal de estas estructuras cerebrales sobre la memoria.

Evidencias recientes de nuestro laboratorio demuestran la participación de los GRs del estriado en la consolidación de la memoria, ya que la administración de corticosterona directamente en esta estructura produce facilitación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria. Asimismo, la administración de dexametasona sistémica produce efectos de facilitación de la memoria, que son anulados cuando se administra un bloqueador (RU 486) de los GRs en el estriado (Quirarte et al., 2007).

Una serie de experimentos para conocer el papel que tienen en la memoria el hipocampo, el caudado-putamen y la amígdala, sugieren que la amígdala ejerce una influencia moduladora sobre el hipocampo y el caudado-putamen (Packard y Teather, 1998). Además se conoce que la amígdala envía proyecciones al núcleo caudado via la estría terminalis y al hipocampo (McGaugh, McIntyre y Power, 2002).

Por otro lado, estudios realizados en ratas, han demostrado que existe una participación diferencial entre la amígdala derecha y la amígdala izquierda en el desempeño de tareas de condicionamiento aversivo (Coleman-Mesches y McGaugh, 1995).

A la fecha, la posible interacción de la amígdala y el estriado en la regulación de los glucocorticoides sobre la consolidación de la memoria no se ha estudiado, es por eso que el presente trabajo tuvo como objetivo conocer dicha interacción.

OBJETIVOS

General

Determinar si existe interacción entre la amígdala y el estriado de la rata en la regulación de la acción de los glucocorticoides sobre la consolidación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.

Específicos

1. Evaluar si la activación de los GRs estriatales producida por la administración intraestriatal unilateral de corticosterona facilita la memoria de una tarea de evitación inhibitoria.
2. Evaluar la posible interacción del sistema noradrenérgico de la amígdala con la activación de los GRs del estriado en el proceso de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria
3. Determinar si existen diferencias en la memoria durante la interacción de la amígdala y el estriado del hemisferio derecho con respecto al hemisferio izquierdo de una tarea de evitación inhibitoria.

HIPÓTESIS

1. La administración unilateral de corticosterona en el estriado inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria, producirá mejoría en la retención probada a las 48 horas.
2. El efecto de facilitación de la memoria por la infusión unilateral intraestriatal de corticosterona inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria, será bloqueado por la administración unilateral de atenolol en la amígdala.

3. La participación del estriado y la amígdala del hemisferio derecho en el proceso de consolidación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria será diferente respecto a la del estriado y la amígdala del hemisferio izquierdo.

IV. METODOLOGÍA

El protocolo experimental de la presente tesis fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM para el uso de animales experimentales y está acorde a las normas estipuladas en la "Guide for care and use of Laboratory animals" del NIH (ILAR, 1996).

SUJETOS

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso corporal entre 250 y 350 g. Todas las ratas permanecieron en cajas de acrílico individuales (47.5 cm. de largo, 26 cm. de ancho y 20 cm. de altura), con alimento (Rodent lab chow) y agua *ad libitum*, en el bioterio del laboratorio de Aprendizaje y Memoria del Instituto de Neurobiología, UNAM, con temperatura controlada (22° C) y un ciclo de luz-oscuridad de 12 h. (luces encendidas a las 7:00 am). Los animales ingresaron al bioterio del laboratorio, por lo menos una semana antes de la cirugía con la finalidad de que se adaptaran a las nuevas condiciones ambientales.

CIRUGÍA

Se realizó una intervención quirúrgica a las ratas. Cada rata fue anestesiada utilizando una dosis de pentobarbital sódico (50 mg/Kg, Sedalphorte) y atropina la misma dosis para todas las ratas (0.4 mg/ml, Atropisa); ambos fármacos fueron administrados intraperitonealmente. Se inyectó por vía subcutánea 1 ml de solución salina isotónica antes de la intervención para evitar una posible deshidratación. Ya anestesiada la rata, se rasuró la piel del cráneo y se fijó la cabeza en un aparato estereotáxico (Stoelting Co; Illinois). Se incidió la piel a nivel de la línea media en el cráneo en una longitud aproximada de 1.5 cm. y se raspó el tejido perióstico para facilitar la fijación de cánulas al cráneo. Con un taladro para uso fino se hicieron varios orificios pequeños en el hueso del cráneo, cuidando no lesionar la duramadre, a través de los cuales se introdujo una cánula guía de 15 mm de largo en cada estriado, fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 23. La implantación de las cánulas se realizó de manera unilateral en el estriado anterodorsal de acuerdo a las coordenadas

anteroposterior (AP) Bregma; mediolateral (ML) \pm 3.2 mm de la línea media; dorsoventral (DV) – 3.3 mm de la superficie del hueso, y en la amígdala: AP – 2.8 mm; ML \pm 5.0 mm de la línea media; DV – 6.5 de la superficie del hueso. La colocación de las cánulas en las estructuras referidas se realizó utilizando el atlas del cerebro de rata de (Paxinos y Watson, 1998) (Figura 14). Se colocaron 2 tornillos en el cráneo para que al fijar las cánulas cubriendo su porción inferior y la superficie del cráneo con cemento dental, sirvieron como anclaje para una mejor fijación. A cada cánula se le puso un tapón-estilete de 15 mm de longitud, que se retiró para administrar las drogas. A las ratas se les permitió recuperarse de la intervención quirúrgica durante una semana antes de ser entrenadas.



Figura 14. Vista parcial de una rata fijada al aparato estereotáxico durante el curso de la implantación.

APARATOS

El entrenamiento y la prueba se llevaron a cabo en una caja de evitación inhibitoria (60 cm. de largo, 25 cm. de profundidad y 25 cm. de ancho) con dos compartimientos del mismo tamaño (30 x 30 cm. cada uno) separados por una puerta deslizable (Figura 15). El compartimiento de “seguridad” estaba iluminado y tenía una rejilla en el piso. El otro compartimiento de “castigo”, estaba oscuro y el piso tenía 2 láminas de acero inoxidable que se encontraban separadas 1.5 cm. y que podían ser electrificadas por un estimulador de corriente constante. La duración de la aplicación de los estímulos y las latencias de entrada y retención fueron medidas automáticamente con la ayuda de equipo electromecánico. La caja de condicionamiento estaba ubicada en un cuarto sonó amortiguado (2.40 m de largo, 1.80 m de ancho y 2.50 m de alto) y oscuro provisto de un enmascarador de ruido que tenía como propósito evitar que la rata se estresara con ruidos externos.



Figura 15. Cámara de evitación inhibitoria utilizada en el estudio.

ENTRENAMIENTO

Durante el entrenamiento cada animal fue colocado en el compartimiento de “seguridad” de la cámara de condicionamiento y, diez segundos después la puerta de separación se abrió y se midió la latencia para pasar al compartimiento de “castigo” (latencia de entrada). Una vez en este compartimiento la puerta se cerró y se aplicó un choque eléctrico a través del piso durante un segundo y luego se sacó al animal y se procedió a realizar la administración de la droga. Una vez finalizada ésta se colocó a la rata en su caja de alojamiento, dando por terminado el entrenamiento. La duración de la administración del choque fue de 1 segundo, y la intensidad utilizada fue de 0.45 mA. Por estudios previos, sabemos que los animales controles entrenados con esta intensidad tienen una retención baja. Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se evaluó la retención de la experiencia aversiva. Esta sesión se realizó de la misma manera como ya fue descrito con la excepción de que no se aplicó el choque eléctrico. Se midió el tiempo que la rata tardó en pasar al compartimiento de castigo (latencia de retención), si el animal no pasaba a los 600 segundos, se daba por terminada la sesión.

GRUPOS Y TRATAMIENTOS

El diseño experimental consistió en el estudio de los siguientes grupos: un grupo control que recibió el vehículo de la corticosterona en el estriado anterodorsal y vehículo del atenolol (salina) en la amígdala basolateral; un grupo experimental que recibió corticosterona (10 ng) en el estriado anterodorsal y salina en la amígdala basolateral; otro grupo experimental que recibió vehículo de corticosterona en el estriado anterodorsal y atenolol (0.5 ng) en la amígdala basolateral; además cuatro grupos experimentales que recibieron corticosterona (10, 20, 30 ó 60 ng) en el estriado anterodorsal y atenolol (0.5 ng) en la amígdala basolateral. Todos los grupos fueron divididos en dos subgrupos, las ratas que recibieron los tratamientos en el estriado anterodorsal y la amígdala basolateral del hemisferio izquierdo y las que los recibieron en el estriado anterodorsal y la amígdala del hemisferio derecho

(Figura 16). Los fármacos fueron administrados inmediatamente después del entrenamiento de la tarea de evitación inhibitoria. Todos los fármacos utilizados fueron de la marca Sigma.

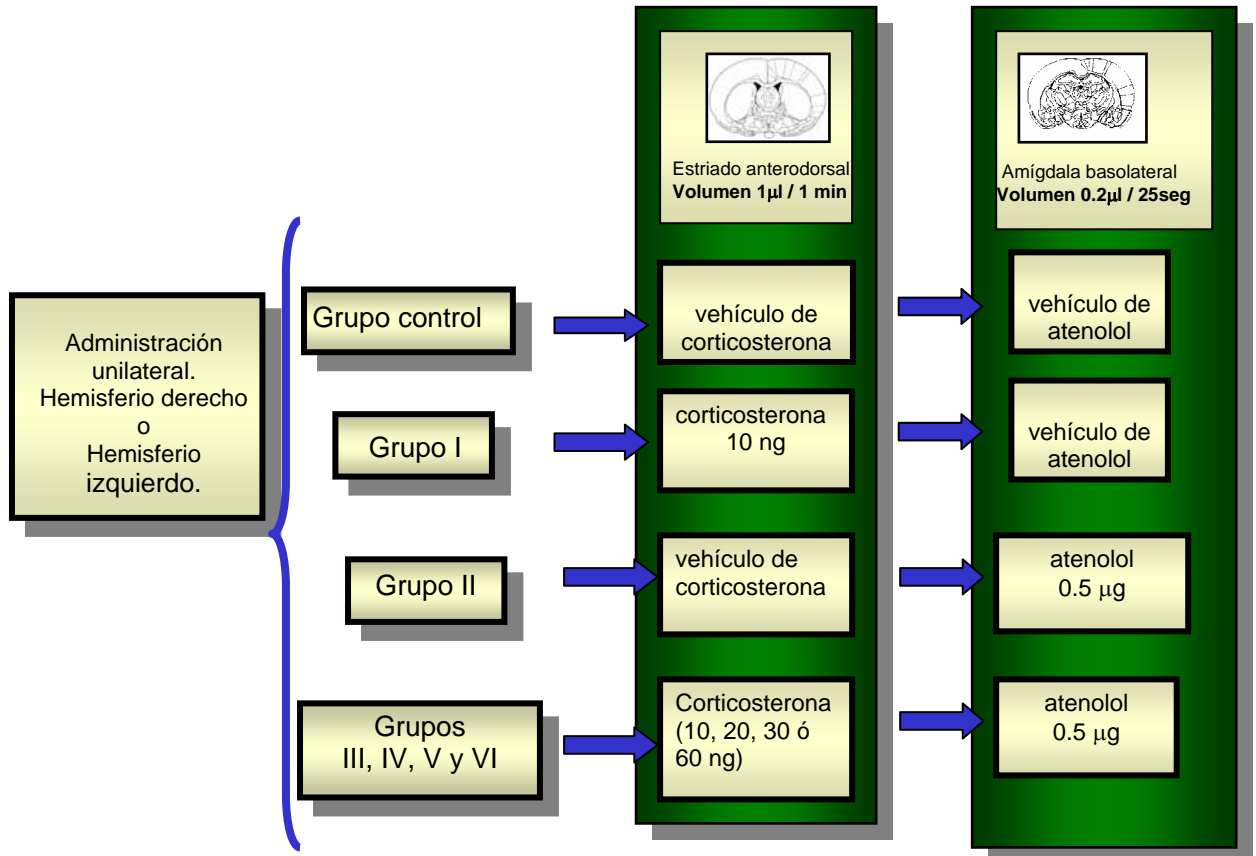


Figura 16. Diseño experimental de la administración de las drogas a los diferentes grupos experimentales.

INYECCIÓN DE SUSTANCIAS

Las inyecciones se llevaron a cabo inmediatamente después del entrenamiento con una bomba de infusión lenta (WPI modelo sp200i), en la que se colocó una jeringa Hamilton de 10 µl, conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de 17 mm de longitud, fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30 (Figura 17). La administración de los fármacos para el estriado anterodorsal se llevó a cabo en

un volumen de 1 μl durante 1 min. y la administración de los fármacos para la amígdala basolateral fue en un volumen de 0.2 μl durante 25 seg.

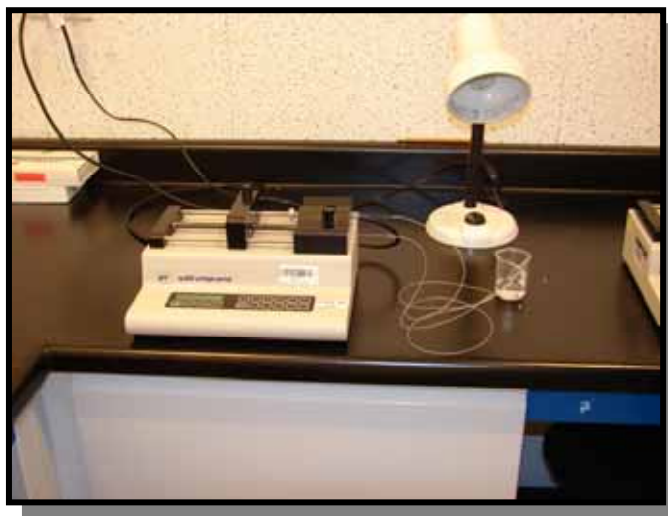


Figura 17. Se muestra la bomba de infusión lenta, en la que se coloca la jeringa Hamilton de 10 μl . conectada al tubo de polietileno y al inyector utilizada para la inyección de fármacos.

VERIFICACIÓN DE CÁNULAS

Todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico (Sedalphorte) y perfundidos con solución salina isotónica seguida de formaldehído al 10% (J.T. Baker). Una vez terminada la perfusión se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con solución de formaldehído al 10%. Cuatro a cinco días después, se realizaron cortes coronales de 50 μm de espesor, por congelación, que se tiñeron con la técnica de Nissl y fueron observados en el microscopio de luz para localizar las puntas de las cánulas. Aquellos cerebros que no tuvieron las puntas de las cánulas en la región elegida no se incluyeron en el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que la variable dependiente (la retención del aprendizaje) no puede seguir una distribución normal porque se eligió un corte arbitrario de 600

segundos, se usó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal Wallis para encontrar diferencias significativas entre los grupos. Para las comparaciones entre pares de grupos se aplicó la prueba U de Mann-Whitney. Las hipótesis fueron evaluadas con un nivel de significancia menor o igual a 0.05.

V. RESULTADOS

Los animales durante la infusión local de los fármacos no presentaron ninguna manifestación conductual, convulsiones, desorientación, ataxia, etc. relacionadas con la posición de las cánulas y los fármacos utilizados.

VERIFICACIÓN DE LA UBICACIÓN DE LAS CÁNULAS

El análisis histológico consistió en observar la ubicación de las puntas de las cánulas de cada una de las ratas. Se consideró que para cada rata debían estar colocadas ipsilateralmente una cánula en la amígdala y la otra en el estriado anterodorsal (Figura 19, 20, 21). Los datos de las 14 ratas cuyas cánulas no estuvieron en los sitios indicados fueron excluidos del análisis estadístico.

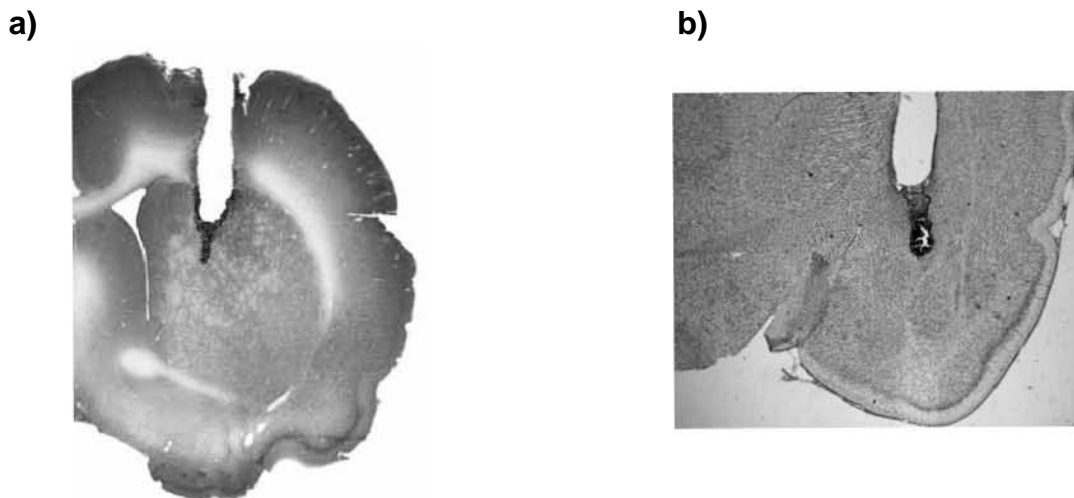
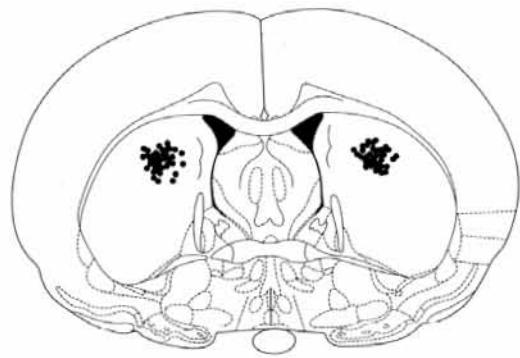
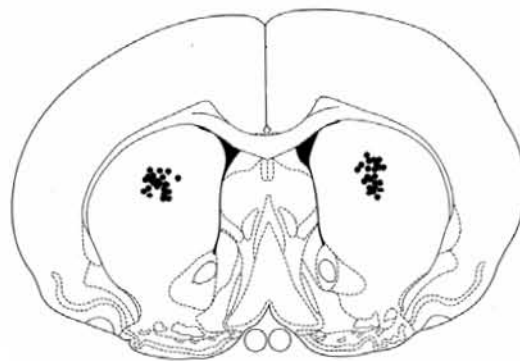


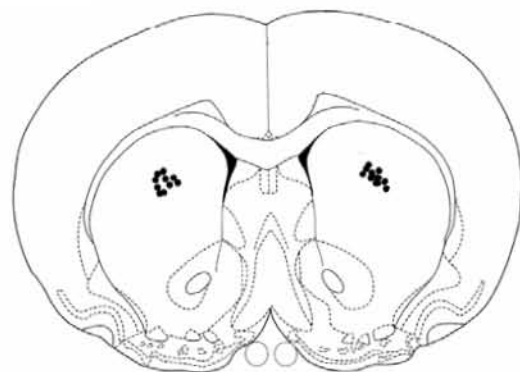
Figura 19. a) Fotografía de un corte coronal del cerebro de rata, se muestra la marca de la implantación unilateral de la cánula en el estriado anterodorsal teñido con la técnica de Nissl. b) Fotografía de un corte coronal del cerebro de la rata, se muestra la marca de la implantación unilateral de la cánula en la amígdala basolateral teñida con la técnica de Nissl. Ambas fotos (1x) fueron tomadas con un microscopio de campo claro (Nikon, Eclipse E600, Japón) acoplado a una cámara TV Lens C 0.45X y con el programa IPLAB. Las coordenadas exactas de la colocación de las cánulas están indicadas en la sección de metodología.



Bregma -0.26 mm



Bregma 0.48 mm



Bregma 0.70 mm

Figura 20. Diagramas de cortes coronales de los cerebros a nivel del estriado anteroposterior derecho e izquierdo de la rata (Bregma -0.26 a 0.48), en los que se hace una representación esquemática de las regiones en donde se localizaron las puntas de los inyectores de todas las ratas incluidas en el estudio. Esquemas modificados del atlas de Paxinos y Watson (1998).

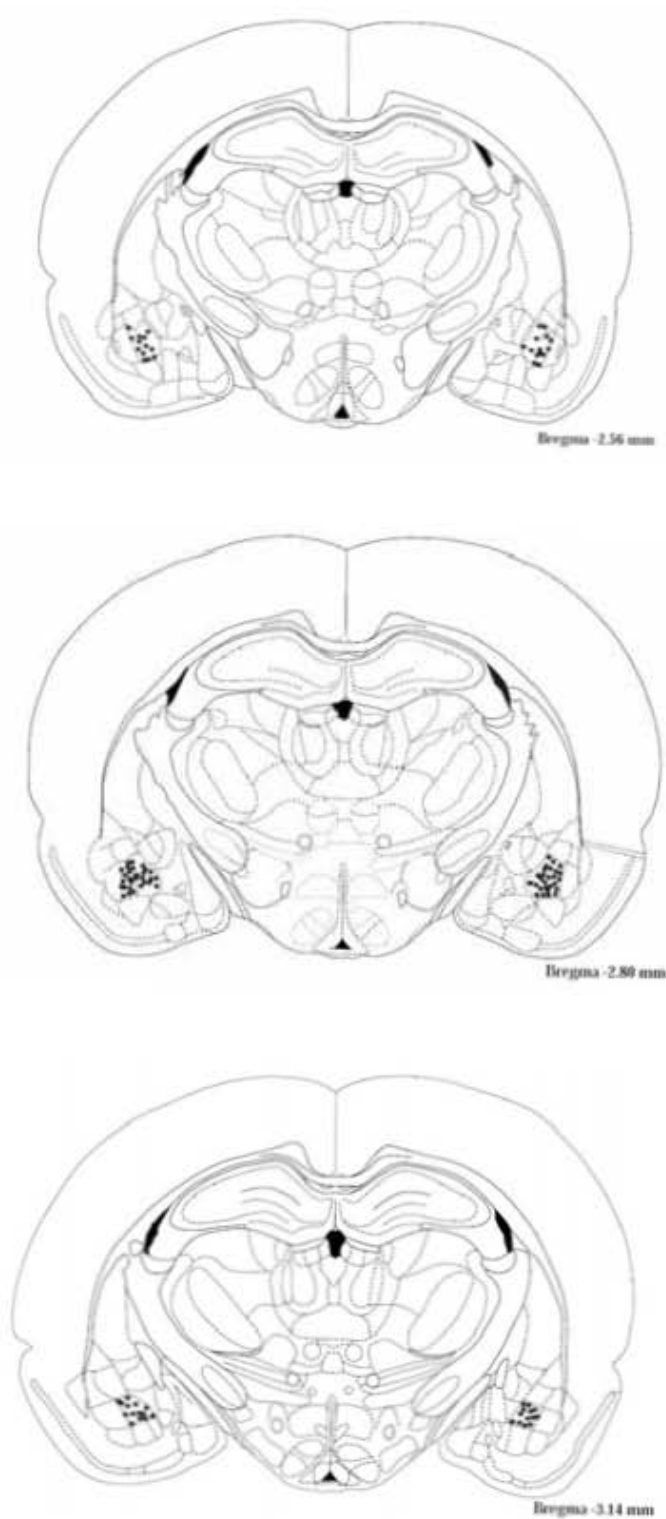


Figura 21. Diagramas de cortes coronales de los cerebros a nivel de la amígdala basolateral derecha e izquierda de la rata (Bregma -2.56 a -3.14), en los que se representan las regiones en donde se localizaron las puntas de los inyectores de todas las ratas incluidas en el estudio. Esquemas modificados del atlas de Paxinos y Watson (1998).

a. Sesión de entrenamiento

Se realizó un análisis de las latencias de entrada de todos los grupos de ratas utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para ver si existían diferencias entre los grupos. Los valores obtenidos fueron $H(8) = 8.84$, $p = 0.3561$, lo que indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Figura 22).

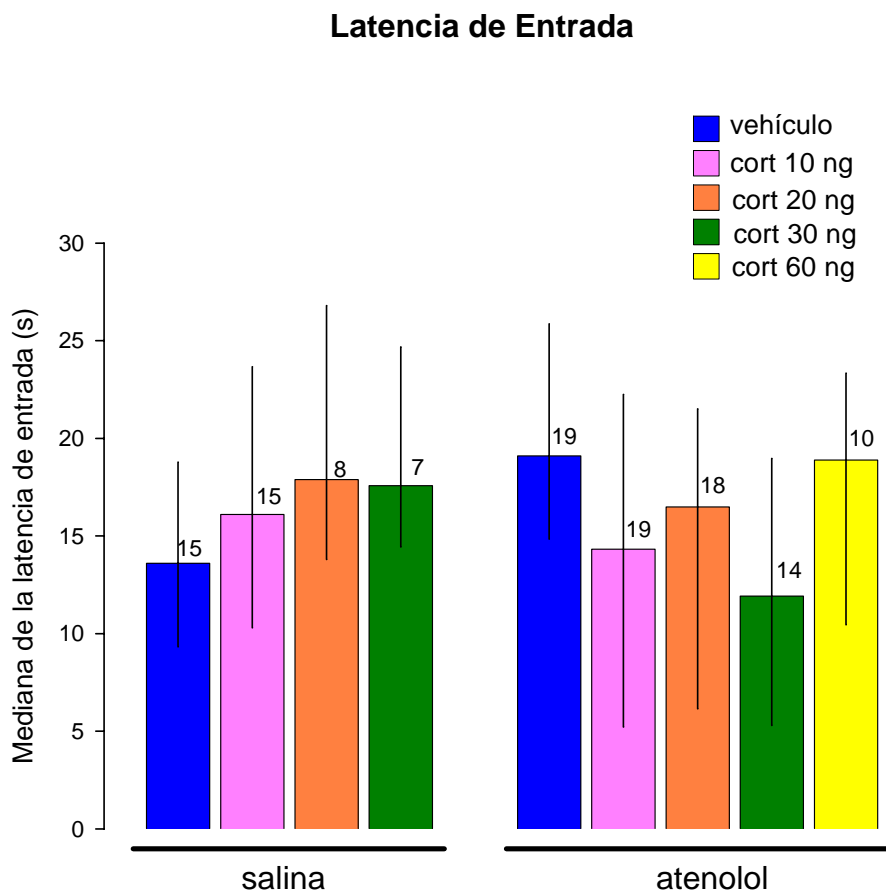


Figura 22. Latencia de entrada (mediana y rangos intercuartiles) de grupos independientes de ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria. Los números arriba de las barras representan la n de cada grupo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

b. Sesión de retención

Se realizó un análisis de las latencias de retención realizada 48 hr después del entrenamiento. Primero se aplicó a los datos la prueba de Kruskal-Wallis para ver si existían diferencias entre los grupos. Los valores obtenidos fueron $H(7)=68.48$, $P=0.0000$, lo que indicó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se procedió a realizar un análisis de U de Mann-Whitney para comparar pares de grupos y se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 23).

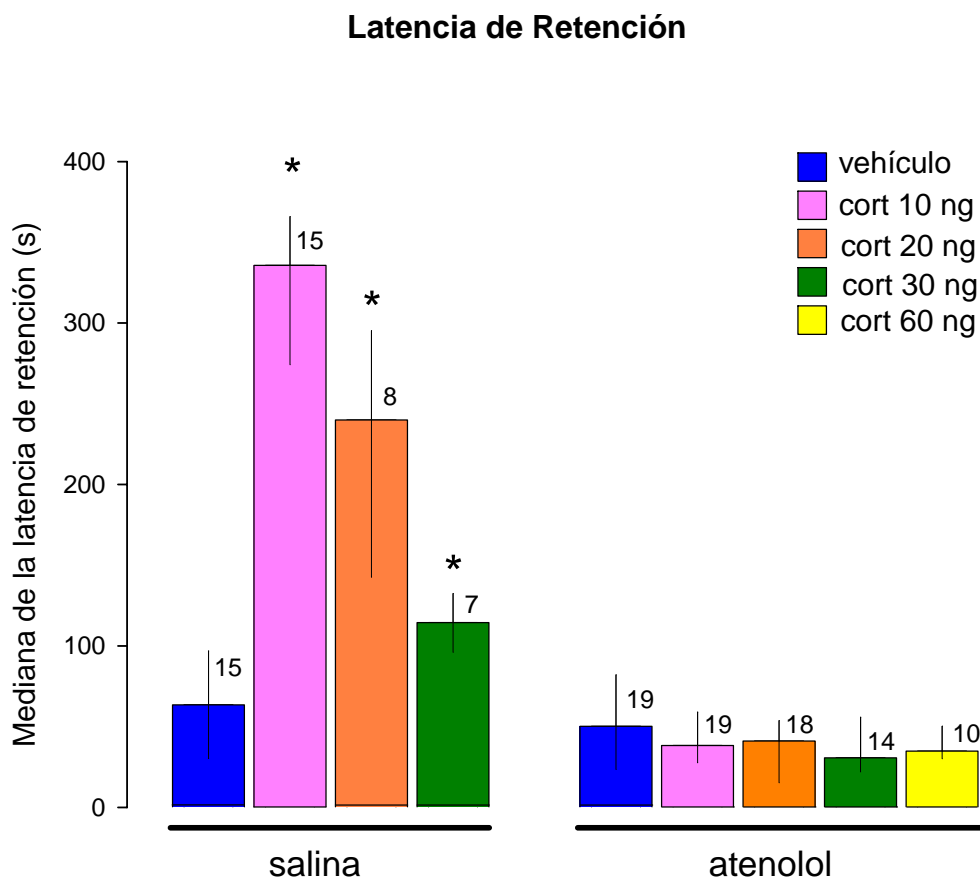


Figura 23. Latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) medida 48 h después del entrenamiento de grupos independientes de ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria. Los números arriba de las barras representan la n de cada grupo. El * indica que estos grupos son diferentes de todos los demás $P=0.0000$

Con la finalidad de conocer los resultados de la tercer hipótesis planteada en el presente trabajo, se separaron los datos de las ratas que fueron implantadas en el hemisferio derecho de las del hemisferio izquierdo. Se

realizaron pruebas de U de Mann-Whitney para comparar cada par de grupos que recibieron el mismo tratamiento. No se encontraron diferencias significativas (Figura 24).

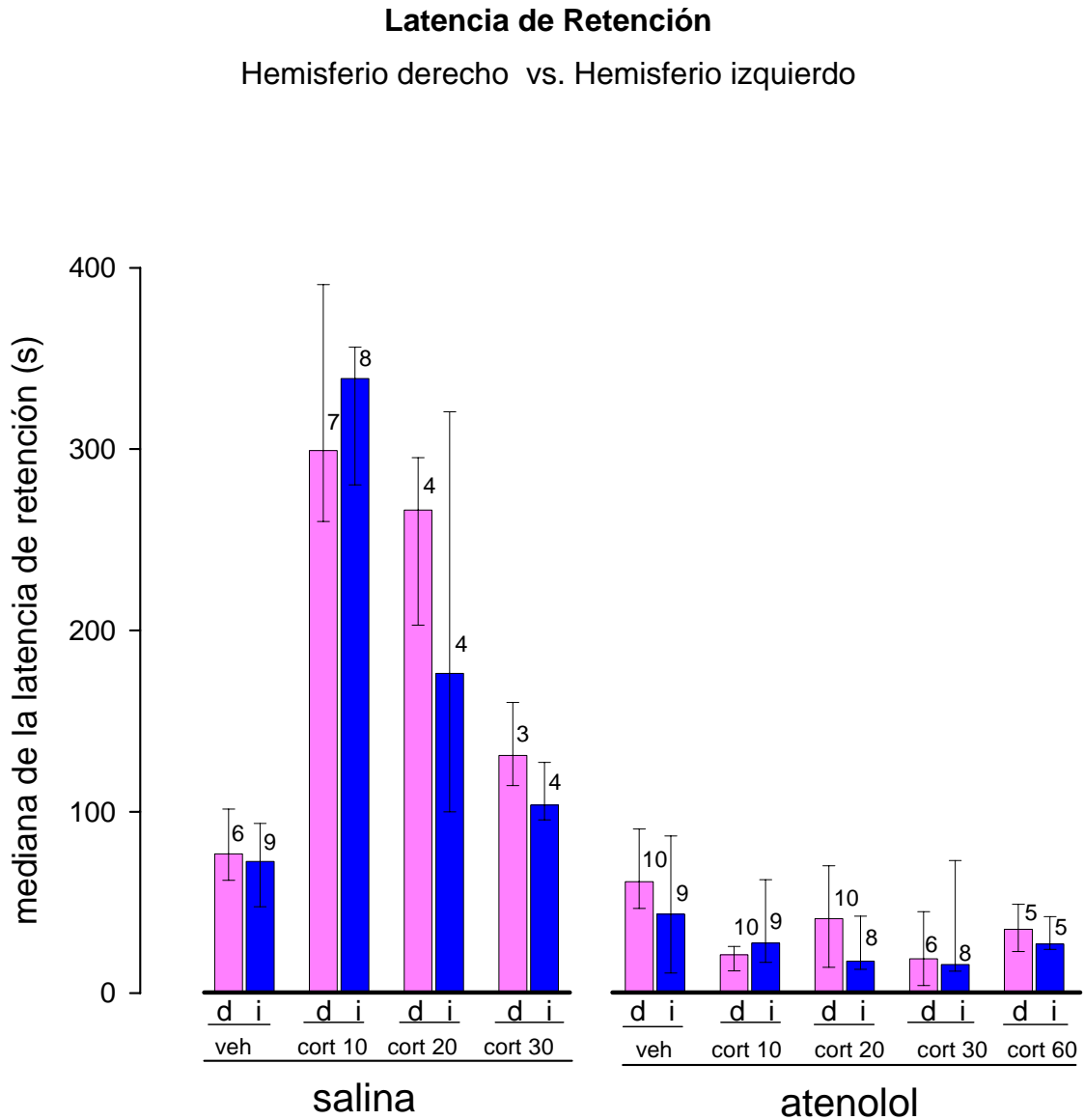


Figura 24. Se muestra la latencia de retención (mediana y rangos intercuartiles) registrada a las 48 h de grupos independientes de ratas entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria comparando hemisferio izquierdo vs. hemisferio derecho. Los números arriba de las barras representan la n de cada grupo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cada par de grupos.

VI. DISCUSIÓN

Los experimentos desarrollados en la presente tesis demuestran que la activación de los GRs del estriado, por medio de la administración local de corticosterona, produce facilitación de la memoria que depende del sistema noradrenérgico de la amígdala específicamente de la activación de los receptores β_1 adrenérgicos. El presente estudio además permitió corroborar hallazgos encontrados anteriormente en nuestro laboratorio (Medina et al., 2007), en el que se muestra que la activación de los GRs del estriado es importante en la regulación hormonal de la consolidación de la memoria y que depende de las dosis administradas.

Existen reportes que indican que el sistema noradrenérgico de la BLA está involucrado críticamente en la consolidación de la memoria generada por el aprendizaje de una tarea de evitación inhibitoria como la que se utilizó en el desarrollo experimental de la presente tesis (Roozendaal et al., 1999b). Se ha reportado que la administración de antagonistas a los receptores β -adrenérgicos en el núcleo basolateral de la amígdala bloquea los efectos de facilitación de la memoria producidos por la administración sistémica de un glucocorticoide y que esta interacción no sucede en el núcleo central de la amígdala (Quirarte et al., 1997). También se ha reportado que la administración de norepinefrina o de agonistas a receptores β -adrenérgicos en el núcleo basolateral de la amígdala mejoran la memoria de una tarea de evitación inhibitoria, así como la tarea de laberinto acuático (Ferry, Roozendaal y McGaugh, 1999; Hatfield y McGaugh, 1999).

Estudios usando microdiálisis *in vivo* han demostrado que la estimulación nociceptiva del mismo tipo de la que se usa en el entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria (choque eléctrico de baja intensidad y de corta duración), induce la liberación de norepinefrina en la amígdala y la magnitud de la liberación es modulada por fármacos y hormonas que afectan la consolidación de la memoria (Galvez, Mesches y McGaugh, 1996; Hatfield, Spanis y McGaugh, 1999; Quirarte, Galvez, Roozendaal y McGaugh, 1998).

Diversos estudios sugieren que la activación de los GRs de diversas estructuras tales como el hipocampo el núcleo acumbens y la corteza prefrontal

es importante para que se consolide la memoria ya que cuando se activan estos receptores después del aprendizaje se produce facilitación de la memoria, estos estudios señalan también que esta facilitación de la memoria depende del núcleo basolateral de la amígdala ya que si este se lesiona o si específicamente se bloquea el sistema noradrenérgico, no se producen los efectos de facilitación de la memoria al activar los GRs de dichas estructuras (Roosendaal et al., 1999b).

Se sabe que la liberación de norepinefrina dentro de la amígdala es crítica para las influencias moduladoras sobre la memoria. La epinefrina liberada en una situación de estrés por la médula adrenal activa receptores del vago, que envía proyecciones al núcleo del tracto solitario (NTS), el cual envía proyecciones noradrenérgicas hacia la amígdala, que también recibe aferencias noradrenérgicas del locus coeruleus, el cual también manda proyecciones noradrenérgicas a la amígdala. Los péptidos opioides (OP) y el GABA inhiben la liberación de norepinefrina. La corticosterona liberada en la misma situación de estrés por la corteza adrenal activa los receptores a glucocorticoides (GR) en el NTS y en la BLA, y en muchas partes del cerebro, por ejemplo el estriado. La activación glutamatérgica y colinérgica del núcleo basal ocurre después de la activación noradrenérgica, La activación de histamina regula la liberación de ACh. Esas influencias modulatorias convergen en la activación de las proyecciones de la amígdala hacia otras regiones involucradas en la consolidación de la memoria mediante la modulación de la plasticidad neuronal sobre otras regiones cerebrales (Roosendaal et al., 1999b).

El principal hallazgo de los experimentos realizados en la presente tesis sugieren que la activación de los receptores β_1 -adrenérgicos en la amígdala es esencial para la formación de la memoria que involucra la activación de los receptores a glucocorticoides en el estriado, ya que cuando se administró atenolol en la amígdala se bloquearon los efectos de facilitación de la memoria inducidos por la administración de corticosterona en el estriado. El hecho de que en el presente estudio la administración de una dosis relativamente baja de atenolol en la amígdala basolateral no deteriorara la memoria de la tarea de evitación inhibitoria es consistente con resultados encontrados en otros estudios (Liang et al., 1986; McGaugh et al., 1988; Quirarte et al., 1997).

La demostración de que los receptores a glucocorticoides del estriado participan en la consolidación de la memoria e interaccionan con el sistema noradrenérgico de la amígdala, apoya la idea de que la amígdala modula un sistema múltiple de memoria en donde se incluye el estriado, como ya se ha planteado en otros trabajos (Packard y Teather, 1998), aunque no se había realizado específicamente para la regulación a través de los glucocorticoides. Estos resultados muestran por primera vez, que la activación de los receptores β_1 noradrenérgicos de la amígdala interacciona con los receptores a glucocorticoides estriatales para formar la memoria producida por el entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria. De manera muy particular puede postularse que la interacción entre la amígdala y el estriado podría ser importante para un tipo de memoria en particular, como la de procedimiento, ya que existen datos que demuestran que las dos estructuras participan en la consolidación de este tipo de información, no así en la memoria espacial o la información nociceptiva (Medina et al., 2007).

El tipo de memoria en el cual está involucrado el estriado, depende también de la región estriatal que se esté estudiando, en este caso el volumen de corticosterona administrada fue suficiente como para difundir en toda la región del estriado. Estudios de tipo anatómico han mostrado que la amígdala basolateral proyecta al estriado principalmente a la región dorsolateral y ventrolateral (McDonald, 1991), y estudios de tipo conductual de lesión demuestran que la región dorsolateral es importante para la memoria de discriminación pero no la región dorsomedial (Featherstone y McDonald, 2004). Así mismo se ha encontrado que cuando se bloquea un sistema de neurotransmisión en particular, como por ejemplo el sistema gabaérgico, la región posterior del estriado es más importante para la consolidación de la memoria de una tarea de evitación inhibitoria que la región anterior del estriado (Salado-Castillo et al., 1996).

En un estudio reciente de Roozendaal et al. (1999b) se muestra que el sistema noradrenérgico de la amígdala es esencial para la facilitación de la memoria producida al activar los receptores a glucocorticoides del hipocampo. Estos autores refieren que la activación de los receptores a glucocorticoides en el hipocampo después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria facilita la memoria en forma dosis dependiente pero cuando se bloquean los

receptores β -adrenérgicos de la amígdala mediante la administración de atenolol se produce bloqueo de la facilitación encontrada. Estos efectos de bloqueo se encuentran solamente cuando la administración es ipsilateral y no contralateral demostrando que el proceso involucra conexiones neurales ipsilaterales por lo que en este estudio sería importante conocer si la interacción de la amígdala y el estriado se presenta en forma ipsilateral y/o contralateral, ya que esto hablaría de cómo la amígdala está mediando el sistema múltiple de memoria.

Por otro lado, sorprende el hecho de no haber encontrado diferencias significativas entre la interacción de la amígdala y el estriado del hemisferio izquierdo con respecto a la interacción del hemisferio derecho. Estudios previos en ratas han indicado una participación diferencial de la amígdala izquierda vs. la derecha en la expresión de la memoria, en donde se ha encontrado que la amígdala derecha es más importante (Coleman-Mesches y McGaugh, 1995). Sin embargo, hasta donde se sabe, no existen reportes acerca de lateralización del estriado en el proceso de consolidación de la memoria de la evitación inhibitoria, en particular (Quirarte, 1991), ni de la consolidación de la memoria de otras tareas, en general. Como en todos los campos de la ciencia, la actividad experimental da soluciones (de aceptación o rechazo) a las hipótesis que son planteadas, pero esas respuestas generan, a su vez, otras preguntas que han de resolverse de la misma manera: utilizando el método científico. De forma tal que los resultados de la presente tesis permiten proponer nuevas preguntas como por ejemplo conocer si la interacción del estriado y la amígdala se manifiesta en forma bidireccional. Un experimento a realizar para resolver esto sería hacer una lesión ya sea reversible o irreversible en el estriado y administrar un agonista β -adrenérgico en la amígdala con la finalidad de conocer en forma inversa los efectos encontrados en la presente tesis.

VII. CONCLUSIONES

1. La administración de corticosterona en el estriado de ratas después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria produce facilitación de la memoria.
2. Existe una interacción entre la amígdala y el estriado, ya que el bloqueo del sistema noradrenérgico de la amígdala bloquea los efectos de facilitación de la memoria encontrados al activar los receptores a glucocorticoides del estriado inmediatamente después del entrenamiento de ratas en una tarea de evitación inhibitoria.
3. No se encontraron diferencias significativas en la interacción que tienen la amígdala y el estriado del hemisferio izquierdo y la interacción de la amígdala y el estriado del hemisferio derecho cuando se bloquearon los receptores β_1 noradrenérgicos de la amígdala y se activaron los receptores a glucocorticoides del estriado después del entrenamiento de ratas en la tarea de evitación inhibitoria.

VIII. REFERENCIAS

- Ader R, Friedman SB y Grotta LJ. 1967. 'Emotionality' and adrenal cortical function: effects of strain, test, and the 24-hour corticosterone rhythm. *Anim. Behav.* **15**, 37-44.
- Adolphs R, Tranel D y Denburg N. 2000. Impaired emotional declarative memory following unilateral amygdala damage. *Learn. Mem.* **7**, 180-186.
- Ahima R, Krozowski Z y Harlan R. 1991. Type I corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat CNS: Distribution and regulation by corticosteroids. *J. Comp. Neurol.* **313**, 522-538.
- Ahima RS y Harlan RE. 1991. Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: Topography and implications. *Endocrinology.* **129**, 226-236.
- Albin RL, Young AB y Penney JB. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* **12**, 366-375.
- Ammassari-Teule M, Pavone F, Castellano C y McGaugh JL. 1991. Amygdala and dorsal hippocampus lesions block the effects of GABAergic drugs on memory storage. *Brain Res.* **551**, 104-109.
- Antoni FA. 1986. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocr. Rev.* **7**, 351-378.
- Baker KB y Kim JJ. 2004. Amygdalar lateralization in fear conditioning: Evidence for greater involvement of the right amygdala. *Behav. Neurosci.* **118**, 15-23.
- Bargas J, Galarraga E y Aceves J. 1998. Los ganglios basales. En: J. Muñoz-Martinez y X. Garcia (Eds.), *Fisiología, Células, Organos y Sistemas*. (pp. 257-273). México: UNAM.
- Bennett C, Liang KC y McGaugh JL. 1985. Depletion of adrenal catecholamines alters the amnesic effect of amygdala stimulation. *Behav. Brain Res.* **15**, 83-91.
- Bermúdez-Rattoni F y Escobar M. 2000. Neurobiology of learning. En: K. Pawlik y M.R. Rosenzweig (Eds.), *International Handbook of Psychology*. (pp. 87-109). London: Sage Publications.

- Bouyer JJ, Miller RJ y Pickel VM. 1984. Ultrastructural relation between cortical efferents and terminals containing enkephalin-like immunoreactivity in rat neostriatum. *Regul. Pept.* **8**, 105-115.
- Buckingham JC. 2000. Glucocorticoids, effects of stress on. En: G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress* Vol. 2. (pp. 229-237.). San Diego: Academic Press.
- Cahill L y McGaugh JL. 1991. NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology.* **19**, 206-210.
- Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, Wu J y McGaugh JL. 1996. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 8016-8021.
- Cahill L, Roozendaal B y McGaugh JL. 1997. The neurobiology of memory for aversive emotional events. En: M.E. Bouton y M.S. Fanselow (Eds.), *Learning, Motivation and Cognition.* (pp. 369-384). Washington: American Psychological Association.
- Campbell BA y Church RM. 1969. *Punishment and Aversive Behavior.* New York: Appleton-Century-Crofts.
- Carpenter MB. 1998. *Fundamentos de Neuroanatomía.* Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana .
- Casillas M, Ledesma de la Teja IS, Serafín N, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2005. Striatal glucocorticoid receptors are involved in a cued water maze task but not in a spatial task. En "SFN 35th Annual Meeting", pp. 414-420, Washington, USA.
- Coleman-Mesches K y McGaugh JL. 1995. Differential effects of pretraining inactivation of the right or left amygdala on retention of inhibitory avoidance training. *Behav. Neurosci.* **109**, 642-647.
- Cordero MI, Merino JJ y Sandi C. 1998. Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and subsequent expression of contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* **112**, 885-891.
- Cottrell GA y Nakajima S. 1977. Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **7**, 277-280.
- Cruz-Morales SE, Quirarte GL, Diaz del Guante MA y Prado-Alcalá RA. 1993. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sci.* **53**, 1325-1330.

- Da Cunha C, Roozendaal B, Vazdarjanova A y McGaugh JL. 1999. Microinfusions of flumazenil into the basolateral but not the central nucleus of the amygdala enhance memory consolidation in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* **72**, 1-7.
- Dalmaz C, Introini-Collison IB y McGaugh JL. 1993. Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. *Behav. Brain Res.* **58**, 167-174.
- Davies E y MacKenzie SM. 2003. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **30**, 437-445.
- de Kloet ER. 1991. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front. Neuroendocrinol.* **12**, 95-164.
- de Kloet ER, Oitzl MS y Jöels M. 1993. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell. Mol. Neurobiol.* **13**, 433-455.
- Dickinson-Anson H y McGaugh JL. 1997. Bicuculline administered into the amygdala after training blocks benzodiazepine-induced amnesia. *Brain Res.* **752**, 197-202.
- Divac I y Oberg RGE. 1979. Current conceptions of neostriatal functions. History and evaluation. En: I. Divac y R.G.E. Oberg (Eds.), *The Neostriatum*. (pp. 215-230). Oxford: Pergamon Press.
- Dunnett SB y Iversen SD. 1981. Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behav. Brain Res.* **2**, 189-209.
- Ebbinghaus H. 1885. *Memory: A Contribution to Experimental Psychology* En: L. Duncker, H.A. Ruger y C.E. Bussenius (Eds.). New York: Teachers College, Columbia Univ.
- Ellis AW y Young AW. 1992. *Neuropsicología Cognitiva Humana*. Barcelona: Masson, S.A.
- Featherstone RE y McDonald RJ. 2004. Dorsal striatum and stimulus-response learning: Lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a stimulus-response-based instrumental discrimination task, while sparing conditioned place preference learning. *Neuroscience.* **124**, 23-31.
- Ferry B y McGaugh JL. 1999. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* **72**, 8-12.

- Ferry B, Roozendaal B y McGaugh JL. 1999. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: A critical involvement of the amygdala. *Biol. Psychiatry*. **46**, 1140-1152.
- Fibiger HC, Phillips AG y Zis AP. 1974. Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2**, 87-96.
- Fishell G y van der Kooy D. 1987. Pattern formation in the striatum: Developmental changes in the distribution of striatonigral neurons. *J. Neurosci.* **7**, 1969-1978.
- Fuxe K, Wikstrom AC, Okret S, Agnati LF, Harfstrand A, Yu ZY, Granholm L, Zoli M, Vale W y Gustafsson JA. 1985. Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel- and diencephalon using a monoclonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor. *Endocrinology*. **117**, 1803-1812.
- Galvez R, Mesches MH y McGaugh JL. 1996. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **66**, 253-257.
- Gallagher M, Kapp BS, Musty RE y Driscoll PA. 1977. Memory formation: Evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*. **198**, 423-425.
- Gerfen CR. 1992. The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* **15**, 133-139.
- Giordano M y Prado-Alcalá RA. 1986. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**, 905-909.
- Glezer I y Rivest S. 2004. Glucocorticoids: protectors of the brain during innate immune responses. *Neuroscientist*. **10**, 538-552.
- Glick SD y Greenstein S. 1973. Comparative learning and memory deficits following hippocampal and caudate lesions in mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **82**, 188-194.
- Gold PE y van Buskirk RB. 1976. Enhancement and impairment of memory processes with post-trial injections of adrenocorticotrophic hormone. *Behav. Biol.* **16**, 387-400.
- Goldman PS y Nauta WJ. 1977. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **72**, 369-386.

- Greenspan FS. 1993. *Endocrinología básica y clínica*. México, DF: Manual moderno.
- Harrison RW, 3rd y Lippman SS. 1989. How steroid hormones work. *Hospital practice (Office ed.* **24**, 63-68, 70-61, 75-66.
- Hatfield T y McGaugh JL. 1999. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol. Learn. Mem.* **71**, 232-239.
- Hatfield T, Spanis C y McGaugh JL. 1999. Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. *Brain Res.* **835**, 340-345.
- Hattori T, McGeer EG y McGeer PL. 1979. Fine structural analysis of the cortico-striatal pathway. *J. Comp. Neurol.* **185**, 347-353.
- Haycock JW, Deadwyler SA, Sideroff SI y McGaugh JL. 1973. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Exp. Neurol.* **41**, 201-213.
- Heimer L, Zahm DS y Alheid GF. 1995. Basal ganglia. En: G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System*. (pp. 579-614). San Diego, USA: Academic Press.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC y Cullinan WE. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* **24**, 151-180.
- Hilgard ER y Bower GH. 1983. *Teorías del Aprendizaje*. México: Trillas.
- ILAR (Institute of Laboratory Animal Resources). 1996. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington: National Academy Press.
- Introini-Collison IB, Nagahara AH y McGaugh JL. 1989. Memory enhancement with intra-amygdala post-training naloxone is blocked by concurrent administration of propranolol. *Brain Res.* **476**, 94-101.
- Introini-Collison IB, Miyazaki B y McGaugh JL. 1991. Involvement of the amygdala in the memory-enhancing effects of clenbuterol. *Psychopharmacology.* **104**, 541-544.
- Introini-Collison IB, Dalmaz C y McGaugh JL. 1996. Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **65**, 57-64.

- Izquierdo I, Da Cunha C, Huang CH, Walz R, Wolfman C y Medina JH. 1990. Post-training down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amygdala modulated by endogenous benzodiazepines. *Behav. Neural Biol.* **54**, 105-109.
- James W. 1890. *Principles of psychology*. New York: Holt.
- Jerusalinsky D, Quillfeldt JA, Walz R, Da Silva RC, Bueno-e-Silva M, Bianchin M, Schmitz P, Zanatta MS, Ruschel AC y Paczko N. 1994. Effect of the infusion of the GABA-A receptor agonist, muscimol, on the role of the entorhinal cortex, amygdala, and hippocampus in memory processes. *Behav. Neural Biol.* **61**, 132-138.
- Judy BM y Welshons WV. 1998. Cellular localization of receptors mediating the actions of steroid hormones. En: P.M. Conn y H.M. Goodman (Eds.), *Handbook of Physiology: The Endocrine System* Vol. 1. (pp. 437-460). New York: Oxford University Press.
- Kandel ER y Castellucci VF. 1974. A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in aplysia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **7**, 5004-5008.
- Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM. 2000. *Principal of Neural Science*. New York: McGraw Hill.
- Kawaguchi Y. 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* **13**, 4908-4923.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ y Emson PC. 1995. Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* **18**, 527-535.
- Kemp JM y Powell TP. 1971. The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **262**, 383-401.
- Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ y Postma A. 2001. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **35**, 295-303.
- Kim HJ y Routtenberg A. 1976. Retention deficits following post-striatal dopamine injection in rat neostriatum. En "Sixth Annual Meeting", Vol. II. Neuroscience, Canada.
- Kirkby RJ y Kimble DP. 1968. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.* **20**, 215-227.

- Kitai ST. 1981. Anatomy and physiology of the neostriatum. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **30**, 1-21.
- Kovács GL, Telegdy G y Lissák K. 1977. Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Horm. Behav.* **8**, 155-165.
- Ledesma de la Teja IS. 2005. *Posible participación de los glucocorticoides estriatales en una tarea de laberinto acuático*. Tesis de Maestría en Ciencias (Neurobiología), Instituto de Neurobiología UNAM, Juriquilla, Qro.
- LeDoux JE. 1993. Emotional memory systems in the brain. *Behav. Brain Res.* **58**, 69-79.
- Levesque M y Parent A. 2005. The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 11888-11893.
- Liang KC y McGaugh JL. 1983a. Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behav. Brain Res.* **9**, 49-58.
- Liang KC y McGaugh JL. 1983b. Lesions of the stria terminalis attenuate the amnesic effect of amygdaloid stimulation on avoidance responses. *Brain Res.* **274**, 309-318.
- Liang KC, Bennett C y McGaugh JL. 1985. Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behav. Brain Res.* **15**, 93-100.
- Liang KC, Juler RG y McGaugh JL. 1986. Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: Involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res.* **368**, 125-133.
- Liang KC, Chen LL y Huang TE. 1995. The role of amygdala norepinephrine in memory formation: Involvement in the memory enhancing effect of peripheral epinephrine. *Chin. J. Physiol.* **38**, 81-91.
- Lopez-Calderon A, Ariznavarreta C y Chen CL. 1991. Influence of chronic restraint stress on pro-opiomelanocortin mRNA and beta-endorphin in the rat hypothalamus. *J. Mol. Endocrinol.* **7**, 197-204.
- López JK, Akil H y Watson SJ. 1999. Role of biological and psychological factors in early development and their impact on adult life. Neural circuits mediating stress. *Biol. Psychiatry.* **46**, 1461-1471.

- Losel R y Wehling M. 2003. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **4**, 46-56.
- Luna M, Guzman G, Navarro L, Delapena SS y Valverde C. 1995. Circadian rhythm of type II 5' deiodinase activity in the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr. J.* **3**, 597-601.
- Makara G y Haller J. 2001. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Prog. Neurobiol.* **65**, 367-390.
- McDonald AJ. 1991a. Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. *Neuroscience.* **44**, 15-33.
- McDonald AJ. 1991b. Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience.* **44**, 1-14.
- McEwen BS, Weiss JM y Schwartz LS. 1968. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature.* **220**, 911-912.
- McEwen BS. 1999. Stress and hippocampal plasticity. *Annul. Rev. Neurosci.* **22**, 105-122.
- McGaugh JL, Introini-Collison IB, Juler RG y Izquierdo I. 1986. Stria terminalis lesions attenuate the effects of posttraining naloxone and beta-endorphin on retention. *Behav. Neurosci.* **100**, 839-844.
- McGaugh JL, Introini-Collison IB y Nagahara AH. 1988. Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: Involvement of beta-noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Res.* **446**, 37-49.
- McGaugh JL. 2002. Memory consolidation and the amygdala: A systems perspective. *Trends Neurosci.* **25**, 456.
- McGaugh JL y Roozendaal B. 2002. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**, 205-210.
- McGaugh JL, McIntyre CK y Power AE. 2002. Amygdala modulation of memory consolidation: Interaction with other brain systems. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 539-552.
- Medina AC, Sánchez-Resendis O, Ledesma de la Teja IS, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2003. Participación de los receptores a corticosterona estriatales en la memoria de una tarea de evitación inhibitoria. En "Jornadas del Instituto de Neurobiología, Décimo Aniversario". Instituto de Neurobiología, UNAM, Juriquilla, Qro., México.

- Medina AC, Charles J, Espinoza-González V, Sánchez-Resendis O, Prado-Alcala RA, Roozendaal B y Quirarte GL. 2007. Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context or footshock components.. *Learn. Mem.* **14**, 673-677.
- MeW 96. 1996. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary. Merriam-Webster, Springfield.
- Mitcham JC y Thomas RK. 1972. Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance learning in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **81**, 101-107.
- Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K y Kawata M. 1996. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci. Res.* **26**, 235-269.
- Mowrer OH. 1951. Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychol. Rev.* **58**, 350-354.
- Nathan SV, Griffith QK, McReynolds JR, Hahn EL y Roozendaal B. 2004. Basolateral amygdala interacts with other brain regions in regulating glucocorticoid effects on different memory functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1032**, 179-182.
- Neill DB y Grossman SP. 1970. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **71**, 311-317.
- Norris DO. 1997. *Vertebrate Endocrinology*. San Diego: Academic Press
- O'Keefe J. 1993. Hippocampus, theta, and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* **3**, 917-924.
- Oitzl MS, Sutanto W y de Kloet ER. 1990. Mineralo and glucocorticoid receptor function in a spatial orientation task. *J. Steroid Biochem.* **26**, 72S.
- Oitzl MS y de Kloet ER. 1992. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* **106**, 62-71.
- Olton DS. 1977. The function of septo-hippocampal connections in spatially organized behaviour. *Ciba Found. Symp.*, 327-349.

- Packard MG, Cahill L y McGaugh JL. 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 8477-8481.
- Packard MG y Teather LA. 1998. Amygdala modulation of multiple memory systems: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol. Learn. Mem.* **69**, 163-203.
- Pagano RR y Lovely RH. 1972. Diurnal cycle and ACTH facilitation of shuttlebox avoidance. *Physiol. Behav.* **8**, 721-723.
- Paxinos G y Watson C. 1998. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press.
- Pitkanen A, Savander V y LeDoux JE. 1997. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci.* **20**, 517-523.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg-Zylberbaum J, Alvarez-Leefmans J, Gomez A, Singer S y Brust-Carmona H. 1972. A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. *Psychopharmacologia.* **25**, 339-346.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg-Zylberbaum J, Alvarez-Leefmans J y Brust-Carmona H. 1973. Suppression of motor conditioning by the injection of 3 M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiol. Behav.* **10**, 59-64.
- Prado-Alcalá RA, Grinberg ZJ, Arditti ZL, Garcia MM, Prieto HG y Brust-Carmona H. 1975. Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiol. Behav.* **15**, 283-287.
- Prado-Alcalá RA, Kaufmann P y Moscona R. 1980. Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **12**, 249-253.
- Prado-Alcalá RA, Signoret L y Figueroa M. 1981. Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **15**, 633-636.
- Prado-Alcalá RA, Signoret-Edward L, Figueroa M, Giordano M y Barrientos MA. 1984. Post-trial injection of atropine into the caudate nucleus interferes with long-term but not with short-term retention of passive avoidance. *Behav. Neural Biol.* **42**, 81-84.
- Prado-Alcalá RA. 1985. Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sci.* **37**, 2135-2142.

- Prado-Alcalá RA. 1991. Fisiología del aprendizaje y la memoria. En: G. Ninomiya (Ed.), *Fisiología Humana. I. Neurofisiología*. (pp. 492-508). México: Manual Moderno.
- Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 1993. La Conducta y la Mente. *Información Científica y Tecnológica*. 21-25.
- Pugh CR, Tremblay D, Fleshner M y Rudy JW. 1997. A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behav. Neurosci.* **111**, 503-511.
- Quirarte GL. 1991. *Diferenciación regional de la actividad colinérgica estriatal relacionada con la memoria de largo plazo*. Tesis de Maestría en Ciencias. Facultad de Psicobiología, UNAM, México D.F.
- Quirarte GL, Roozendaal B y McGaugh JL. 1997. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 14048-14053.
- Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B y McGaugh JL. 1998. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Res.* **808**, 134-140.
- Quirarte GL, Serafín N, Casillas M, Ledesma de la Teja IS, Medina AC, Sánchez-Resendis O y Prado-Alcalá RA. 2007. Participación de las hormonas en la memoria. En: R. de Celis (Ed.), *Investigación en Neurociencias. Homenaje al Dr. Alfredo Feria Velasco*. (pp. 229-240). Guadalajara, Jal. México: Bios-Médica Editores y Diseño, S.A. de C.V.
- Reul JM y de Kloet ER. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* **117**, 2505-2511.
- Reul JM, de Kloet ER, van Sluijs FJ, Rijnberk A y Rothuizen J. 1990. Binding characteristics of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in dog brain and pituitary. *Endocrinology.* **127**, 907-915.
- Riedel G y Micheau J. 1999. Introduction: Molecular mechanisms of memory formation - from receptor activation to synaptic changes. *Cell. Mol. Life Sci.* **55**, 521-524.
- Riedel G, Micheau J, Lam AGM, Roloff EV, Martin SJ, Bridge H, de Hoz L, Poeschel B, McCulloch J y Morris RGM. 1999. Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nat. Neurosci.* **2**, 898-905.

- Rodríguez-Franco Y, Medina AC, Serafín N, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2004. Participación de los receptores a glucocorticoides del estriado en la memoria de una tarea de evitación inhibitoria. *En " XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas A.C."* C-007, Veracruz, Ver.
- Roozendaal B, Koolhaas JM y Bohus B. 1993. Posttraining norepinephrine infusion into the central amygdala differentially enhances later retention in Roman high-avoidance and low-avoidance rats. *Behav. Neurosci.* **107**, 575-579.
- Roozendaal B y McGaugh JL. 1996a. The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Res.* **709**, 243-250.
- Roozendaal B y McGaugh JL. 1996b. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* **65**, 1-8.
- Roozendaal B, Bohus B y McGaugh JL. 1996a. Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology.* **21**, 681-693.
- Roozendaal B, Portillo-Marquez G y McGaugh JL. 1996b. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav. Neurosci.* **110**, 1074-1083.
- Roozendaal B y McGaugh JL. 1997. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* **9**, 76-83.
- Roozendaal B, Sapolsky RM y McGaugh JL. 1998. Basolateral amygdala lesions block the disruptive effects of long-term adrenalectomy on spatial memory. *Neuroscience.* **84**, 453-465.
- Roozendaal B, Williams CL y McGaugh JL. 1999a. Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: Involvement of the basolateral amygdala. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 1317-1323.
- Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE y McGaugh JL. 1999b. Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 11642-11647.
- Roozendaal B, de Quervain DJF, Ferry B, Setlow B y McGaugh JL. 2001. Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating

- glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J. Neurosci.* **21**, 2518-2525.
- Rooyendaal B. 2002. Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 578-595.
- Rooyendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL y Baram TZ. 2002. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 13908-13913.
- Rooyendaal B, McReynolds JR y McGaugh JL. 2004. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J. Neurosci.* **24**, 1385-1392.
- Rooyendaal B, Okuda S, de Quervain DJ-F y McGaugh JL. 2006. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience.* **138**, 901-910.
- Rukebusch Y, Phaneuf LP y Dunlop R. 1994. *Fisiología de Pequeñas y Grandes especies*. México: Manual Moderno.
- Russchen FT y Price JL. 1984. Amygdalostriatal projections in the rat. Topographical organization and fiber morphology shown using the lectin PHA-L as an anterograde tracer. *Neurosci. Lett.* **47**, 15-22.
- Salado-Castillo R, Diaz del Guante MA, Alvarado R, Quirarte GL y Prado-Alcalá RA. 1996. Effects of regional GABAergic blockade of the striatum on memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **66**, 102-108.
- Salinas JA y McGaugh JL. 1996. The amygdala modulates memory for changes in reward magnitude: Involvement of the amygdaloid GABAergic system. *Behav. Brain Res.* **80**, 87-98.
- Sánchez-Resendis O, Medina AC, Serafín N, Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2004. Glucocorticoid interaction with the cholinergic system in the striatum regulating memory consolidation. *En "SFN 34th Annual Meeting"*, 772.715, San Diego, USA.
- Sandberg K, Sanberg PR, Hanin I, Fisher A y Coyle JT. 1984. Cholinergic lesion of the striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. *Behav. Neurosci.* **98**, 162-165.
- Sandi C y Rose SP. 1994a. Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur. J. Neurosci.* **6**, 1292-1297.

- Sandi C y Rose SP. 1994b. Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res.* **647**, 106-112.
- Sandi C, Venero C y Guaza C. 1996. Novelty-related rapid locomotor effects of corticosterone in rats. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 794-800.
- Sandi C y Rose SP. 1997. Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology.* **133**, 152-160.
- Sandi C, Loscertales M y Guaza C. 1997. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur. J. Neurosci.* **9**, 637-642
- Sandi C. 1998. The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plast.* **6**, 41-52.
- Sandi C. 2003. Implicacion de los glucocorticoides en la consolidacion de la memoria. *Rev. Neurol.* **37**, 843-848.
- Scoville WB y Milner B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **20**, 11-21.
- Selemon LD y Goldman-Rakic PS. 1985. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* **5**, 776-794.
- Sherry DF, Jacobs LF y Gaulin SJ. 1992. Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends Neurosci.* **15**, 298-303.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E y Bolam JP. 1998. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* **86**, 353-387.
- Squire LR. 1987. *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire LR y Kandel ER. 1999. A synaptic storage mechanism for declarative memory. En: *Memory From Mind to Molecules*. (pp. 109-127). New York: Scientific American Library.
- Squire LR, Knowlton B y Musen G. 1993. The structure and organization of memory. *Annu. Rev. Psychol.* **44**, 453-495.
- Staubli U y Huston JP. 1978. Effects of post-trial reinforcing vs. subreinforcing stimulation of the substantia nigra on passive avoidance learning. *Brain Res. Bull.* **3**, 519-524.

- Sternberg DB y Gold PE. 1981. Retrograde amnesia produced by electrical stimulation of the amygdala: Attenuation with adrenergic antagonists. *Brain Res.* **211**, 59-65.
- Sutanto W y de Kloet ER. 1987. Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. *Endocrinology.* **121**, 1405-1411.
- Suzuki WA y Eichenbaum H. 2000. The neurophysiology of memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **911**, 175-191.
- Sweatt JD. 2003. *Mechanisms of Memory*. San Diego: Academic Press. pp 29-35.
- Thompson RF. 1980. *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. México, D.F.: Trillas.
- Tomaz C, Dickinson-Anson H y McGaugh JL. 1992. Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 3615-3619
- Totterdell S y Smith AD. 1989. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J. Chem. Neuroanat.* **2**, 285-298.
- William PL y Warwick R. 1992. *Anatomía de Gray*. Barcelona: Churchill Livingstone.
- Wyers EJ, Deadwyler SA, Hirasuna N y Montgomery D. 1973. Passive avoidance retention and caudate stimulation. *Physiol. Behav.* **11**, 809-819.