



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**CONTROL DE LA CONDUCTA POR ESTIMULACIÓN
ELÉCTRICA INTRACRANEAL**

TESIS

que para obtener el título de

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

Presenta:

BENITA LIZETH PACHECO GÓMEZ

DIRECTOR :

DR. DAVID NATANAEL VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

REVISOR:

DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO

SINODALES:

DR. GERMÁN PALAFOX PALAFOX

DR. GUSTAVO BACHA MÉNDEZ

DRA. SARA EUGENIA CRUZ MORALES



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



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.

“Long live all the mountains we moved”

T.S.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas.

Primero quiero agradecer a mi papá, por enseñarme a soñar y mostrarme el camino.

Tú nos enseñaste a no rendirnos y seguir luchando por nuestros sueños. ¡Áligo!

A mi mamá, por apoyarme en cada paso y confiar en mis decisiones. Tu cariño y fortaleza me han motivado desde siempre, te admiro mucho y me siento muy afortunada de que seas mi mamá.

A Mathi, por ser en verdad mi alma gemela y acompañarme en todo momento. Has sido mi roca y me has animado para que siga arriesgándome. Estoy muy agradecida por todo lo que hemos aprendido juntas y por todo lo que nos falta.

A María, por motivarme a seguir aprendiendo de todo y de todos. Siempre has estado en primera fila echándome porras para seguir adelante.

A mis hermanas Heydi y Andrea, por ser el impulso que necesité en muchas ocasiones y por todas las bromas que hacemos a final de año.

Al Dr. David Velázquez, por abrirme las puertas del laboratorio y darme la oportunidad de seguir aprendiendo cada día. Agradezco infinitamente todo el apoyo y la paciencia que ha tenido durante mi formación.

A Wendy, por ser la mejor maestra. Por resolver mis dudas y compartir tus conocimientos sin importar cuanto tiempo tomara. Sentaste las bases para que yo pudiera ser una mejor investigadora.

Al Doctor Hugo Sánchez Castillo, por aceptar ser el revisor de este trabajo de investigación y por todos sus valiosos comentarios.

Al Doctor Germán Palafox, la Doctora Sara Cruz y al Doctor Gustavo Bacha, por toda la retroalimentación que me dieron para mejorar este trabajo.

A mis compañeras del laboratorio Ana y Celeste, por hacer más amenas las tardes y por los innumerables cafés que nos tomamos mientras reflexionábamos sobre la vida.

A Juan, por ser un amigo incondicional. Muchas cosas han cambiado, pero tu amistad y apoyo han sido constantes en mi vida.

A mis amigos y amigas de la licenciatura Abel, Fer, Hans, Roger, Gabs, Anita, Brenda, Adilix y Sam por todos los momentos que hemos pasado juntos y por como nos hemos visto crecer en todo este tiempo.

A la UNAM y a la Facultad de Psicología por ser el espacio donde pude formarme y por brindarme la oportunidad de conocer a personas que hasta el día de hoy siguen contribuyendo a mi formación.

Finalmente, quiero agradecer a mis ratitas. Toda esta investigación no sería posible sin ellas.

ÍNDICE

RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: Estimulación Eléctrica Intracerebral	3
1.1 Historia	3
1.2 Parámetros de Estimulación.....	4
1.3 Sustrato neural	6
1.3.1 Estudios farmacológicos.....	7
1.3.2 Estudios electrofisiológicos.....	8
1.3.3 Estudios neuroquímicos	10
1.3.4 Estudios optogenéticos.....	11
1.4 Medición del Efecto de Recompensa	12
1.4.1 Método de desplazamiento de la curva	12
1.4.2 Modelo de la montaña de la recompensa.....	14
1.5 Interacciones entre Intensidad y Frecuencia	15
CAPÍTULO 2: Motivación	18
2.1 Teorías de la motivación	18
2.1.1 Teoría de la reducción de la pulsión.....	18
2.1.2 Teorías del incentivo.....	19
2.2 Estimulación eléctrica intracerebral y motivación	20
2.2.1 Motivación incentiva	21
2.2.2 Contraste incentivo	22
CAPÍTULO 3: Control de la conducta por estímulos	23
3.1 Discriminación y Generalización.....	23
3.2 Estímulos Interoceptivos	25
3.2.1 Discriminación de Drogas.....	25
3.2.2 Discriminación de señales de hambre y saciedad.....	26
3.3 Estimulación Eléctrica Intracerebral como Estímulo Discriminativo.....	26
3.3.1 Discriminación entre áreas de estimulación	27
3.3.2 Discriminación de la valencia de la estimulación	28
3.3.3 Discriminación de variaciones en los parámetros de estimulación	28

4	MÉTODO	32
4.1	Justificación	32
4.2	Planteamiento del Problema General.....	33
4.3	Objetivos:	33
4.3.1	Objetivo General.....	33
4.3.2	Objetivos específicos.....	33
4.4	Hipótesis:.....	34
4.4.1	Hipótesis general	34
4.4.2	Hipótesis de trabajo	34
4.5	Materiales y procedimientos	35
4.5.1	Sujetos.....	35
4.5.2	Aparatos	35
4.5.3	Fármaco	36
4.5.4	Procedimientos	36
4.6	Análisis de los datos.....	40
5	RESULTADOS	43
5.1	Histología	43
5.2	Entrenamiento en Discriminación	44
5.3	Pruebas de generalización	45
5.3.1	Variaciones de Intensidad de Corriente.....	45
5.3.2	Variaciones de Frecuencia de Estimulación	48
5.3.3	Comparaciones entre Intensidad de Corriente y Frecuencia de Estimulación.....	52
5.3.4	Variaciones de Intensidad de Corriente después de la administración de Apomorfina.....	56
6	DISCUSIÓN	59
7	CONCLUSIONES	67
8	REFERENCIAS	70

RESUMEN

La autoestimulación eléctrica intracerebral es una técnica ampliamente utilizada en el estudio de la motivación y la recompensa. Anteriormente se ha propuesto que la magnitud de la recompensa por estimulación eléctrica intracerebral depende de la carga eléctrica del tren de estimulación, es decir, de la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación. Sin embargo, esta relación no se ha comprobado para el efecto discriminativo. En el presente trabajo, un grupo de ratas con electrodos en el haz prosencefálico medial (MFB, por sus siglas en inglés) fue entrenado en la discriminación de dos señales de estimulación eléctrica intracerebral que diferían en su intensidad de corriente. Posteriormente, se evaluó la generalización de intensidades de corriente y de frecuencias de estimulación. Además, se comparó la influencia del orden de presentación (aleatorio, ascendente o descendente) en las curvas de generalización de intensidades y frecuencias. Finalmente se evaluó el efecto de la administración del agonista dopaminérgico apomorfina en la generalización de intensidades de corriente. Los sujetos aprendieron la tarea de discriminación con una precisión de 90% y durante las pruebas de generalización de intensidades de corriente (o frecuencias), el índice de discriminación fue una función de la carga eléctrica pues cuando se presentaron intensidades de corriente (o frecuencias) con una carga eléctrica similar a la señal de Baja intensidad los sujetos generalizaron su respuesta hacia el estado interoceptivo producido por la señal de Baja intensidad. A su vez, señales de estimulación con una carga eléctrica intermedia entre las intensidades usadas en el entrenamiento, tuvieron índices de discriminación intermedios. Cuando se evaluaron señales con cargas eléctricas similares a la señal con Alta intensidad, el índice de discriminación fue similar al producido por la señal con Alta Intensidad. Las variaciones en el orden de presentación de intensidades o frecuencias no alteraron los gradientes de generalización. La administración de apomorfina no modificó los gradientes de generalización de intensidades de corriente en el MFB. En conclusión, el efecto discriminativo de la estimulación eléctrica intracerebral en el MFB depende de la carga total del tren de estimulación: el producto de la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación.

Palabras clave: control de estímulos, estimulación eléctrica, MFB.

INTRODUCCIÓN

La autoestimulación eléctrica intracerebral es un paradigma conductual en el que sujetos que han sido implantados con electrodos en un área específica del cerebro, llevan a cabo una respuesta operante que resulta en la entrega de estimulación eléctrica en dicha área (Shizgal & Hernandez, 2015). El estudio de los sustratos neuroquímicos y neuroanatómicos de la estimulación intracerebral ha llevado a la hipótesis de que la estimulación actúa directamente sobre sistemas neuronales involucrados en la conducta motivada (Koob & le Moal, 2006). Por ello, este procedimiento ha permitido el estudio cuantitativo de la función de recompensa (Stoker & Markou, 2009).

La corriente eléctrica que se utiliza en esta técnica puede variar a través de parámetros como la intensidad de corriente o la frecuencia de estimulación y se ha reportado que estos parámetros interactúan para determinar la fuerza del efecto reforzante (Negus & Miller, 2014). Por consiguiente, diversos modelos explicativos de las propiedades reforzantes de la estimulación eléctrica intracerebral postulan que los sujetos integran las variaciones de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación como sensación subjetiva de la recompensa por estimulación eléctrica (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008; Shizgal & Hernandez, 2015).

Por otro lado, la estimulación eléctrica intracerebral posee otras propiedades además de su efecto reforzante. Por ejemplo, se ha demostrado que también se puede emplear como estímulo discriminativo pues la conducta instrumental puede quedar bajo el control del efecto subjetivo de la estimulación eléctrica (Schaefer & Michael, 1985). De este modo, los estudios donde se ha utilizado la estimulación eléctrica como señal discriminativa se han centrado en estimar el umbral de detección pues los sujetos discriminan la presencia o ausencia de estimulación en áreas focalizadas (Colpaert et al., 1977; Schaefer & Michael, 1985, 1992; Wheeling & Kornetsky, 1983). Algunos otros estudios han reportado que los sujetos discriminan entre intensidades de corriente (Druhan et al., 1987a, 1989, 1990) o entre frecuencias de estimulación (Beyra & de Witte, 1975; Lappuke et al., 1984). Sin embargo, dentro de un mismo estudio no se ha evaluado si la discriminación

depende de variaciones conjuntas de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación tal como sucede con el efecto reforzante de la estimulación eléctrica.

Cabe señalar que algunos factores como la administración de agonistas dopaminérgicos o el orden de presentación de pulsos eléctricos de distinta magnitud influyen en la recompensa por estimulación eléctrica cerebral. En general, se ha reportado que los fármacos que inhiben la función dopaminérgica atenúan la autoestimulación, mientras que los fármacos que mejoran la función dopaminérgica tienen un efecto facilitador (Wise, 1996). No obstante, no se ha evaluado el efecto de la administración de un agonista dopaminérgico sobre las propiedades de estímulo discriminativo de la estimulación.

En cuanto al orden de presentación de estímulos, se han reportado diferencias en el efecto reforzante de distintas intensidades de corriente cuando estas se presentan en un orden particular (aleatorio, ascendente o descendente). De esta manera, series ascendentes de intensidades de corriente producen tasas de estimulación intracerebral más altas (Koob, 1977), mientras que series descendentes de intensidades de corriente producen tasas de respuesta más bajas que las observadas con series aleatorias (Phillips & LePiane, 1986).

Por lo tanto, es necesario evaluar si la discriminación de la estimulación eléctrica intracerebral depende de la integración de la intensidad de corriente y frecuencia de estimulación tal como sucede con el efecto reforzante. Es por ello que se plantea la siguiente investigación que tiene como objetivo principal analizar el efecto de las variaciones de intensidad y frecuencia de estimulación en la discriminación de señales producidas por estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans. Para ello, se entrenó a un grupo de ratas en una tarea de discriminación de dos señales de estimulación eléctrica con diferente intensidad. Posteriormente se evaluó el efecto de variaciones de intensidad de corriente y de frecuencia de estimulación sobre la generalización. Además, se evaluó la influencia del orden de presentación (aleatorio, ascendente o descendente) y la administración de apomorfina (un agonista dopaminérgico) sobre la discriminación de señales de estimulación eléctrica intracerebral.

CAPÍTULO 1: Estimulación Eléctrica Intracerebral

La autoestimulación eléctrica intracerebral es un paradigma conductual en el que sujetos que han sido implantados con electrodos en un área específica del cerebro, llevan a cabo una respuesta operante que resulta en la entrega de estimulación eléctrica en dicha área (Shizgal & Hernandez, 2015). El estudio de los sustratos neuroquímicos y neuroanatómicos de la autoestimulación intracerebral ha llevado a la hipótesis de que la estimulación actúa directamente sobre sistemas neuronales involucrados en la conducta motivada (Koob & le Moal, 2006). Por ello, este procedimiento ha permitido el estudio cuantitativo de la función de recompensa en el cerebro (Stoker & Markou, 2009).

1.1 Historia

James Olds y Peter Milner (1954) fueron los primeros investigadores en reportar que la estimulación eléctrica del área septal tenía efectos reforzantes pues los sujetos presionaban una palanca para autoestimularse. Este hallazgo abrió puerta a la búsqueda de otros sitios en el cerebro que también mantuvieran la autoestimulación por lo que en diversos reportes se manipuló la ubicación del electrodo. Experimentos posteriores realizaron un mapa cerebral de los puntos en los que la estimulación tenía efectos reforzantes y se identificó que regiones en el prosencéfalo, el mesencéfalo y el tronco encefálico eran sitios de estimulación eléctrica con propiedades reforzantes (Jacques, 1979; Olds, 1956a, 1958; Wise, 1996).

Paralelamente, algunas investigaciones se preguntaron qué tanto trabajo podían realizar los sujetos para recibir la estimulación. En estos estudios se reportó que los sujetos no sólo aprendían una tarea simple como presionar una palanca para obtener estimulación, sino que la estimulación mantenía altas tasas de respuesta por horas, tareas más complicadas como correr por un laberinto e incluso los sujetos podían soportar choques en sus patas para obtener acceso a una palanca que producía estimulación cerebral (Olds, 1956b, 1958; Olds & Milner, 1954).

1.2 Parámetros de Estimulación

La corriente eléctrica que se entrega a través de un electrodo puede variar a través de múltiples parámetros como la forma de onda, tipo de estimulación, duración del pulso, intensidad de corriente y frecuencia de estimulación. A continuación, se describirán cada uno de ellos.

En cuanto a la forma de onda, los primeros estudios con estimulación eléctrica intracerebral utilizaron corriente alterna con onda sinusoidal (o senoidal). Sin embargo, actualmente se han refinado los procedimientos lo que ha permitido la entrega de pulsos con forma de onda rectangular que dan un control más preciso del inicio y el término de la corriente eléctrica (Negus & Miller, 2014).

La corriente puede ser anódica, catódica o de polaridad alterna. Generalmente, se utiliza corriente catódica en lugar de corriente anódica porque es más efectiva para inducir potenciales de acción (Ranck, 1975). Además, la corriente catódica es más segura que la anódica pues esta puede dañar el tejido al emitir iones metálicos desde el electrodo (Carlezon & Chartoff, 2007).

La duración del pulso de estimulación es medida en milisegundos (Vlachou & Markou, 2011). Los estudios más recientes utilizan una duración de pulso de 0.1 milisegundos porque se considera la duración de pulso más fisiológicamente relevante que teóricamente conduce a un potencial de acción (Yeomans, 1990). Además de indicar la duración de los pulsos, se suele mencionar el intervalo entre pulsos y la duración del tren de la estimulación. El intervalo entre pulsos es, como su nombre lo indica, el intervalo de tiempo entre pulsos eléctricos dentro del tren de estimulación y se mide en milisegundos (Stoker & Markou, 2009). Por su parte, la duración del tren de estimulación es el período de tiempo en el que se entregan los pulsos y está conformado por la duración del pulso, el intervalo entre pulsos y el número de pulsos (Stoker & Markou, 2009). Generalmente se emplean trenes cortos con una duración de 0.5 segundos (Solomon, 2014).

La intensidad de corriente es la amplitud o la altura máxima de cada pulso y es medida en microamperios (μA) (Vlachou & Markou, 2011). Se ha encontrado que

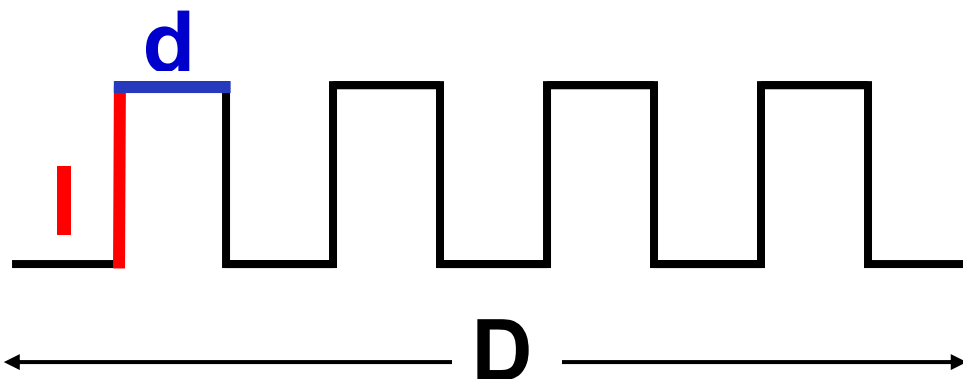
los cambios en la intensidad de corriente producen cambios en la identidad de las neuronas activadas (Negus & Miller, 2014). Así, cuanto más lejos esté el electrodo de estimulación del área de interés, mayor será la corriente necesaria para la estimulación y se reclutarán axones con diámetros progresivamente más pequeños (BeMent & Ranck, 1969). Por lo regular, la intensidad de corriente es manipulada por el experimentador y se sugiere iniciar con valores bajos (200–250 μA) que, dependiendo del desempeño del sujeto, se pueden aumentar hasta alcanzar el criterio de respuesta (Fakhoury & Rompré, 2021).

La frecuencia de estimulación es medida en Hertz, se refiere al número de pulsos presentados en 1 segundo y está en función de la duración del pulso y el intervalo entre pulsos (Vlachou & Markou, 2011). Cabe resaltar que cuando se aumenta la frecuencia del pulso aumenta la tasa de activación, pero la población de neuronas activadas permanece constante (Pillolla et al., 2007). De igual manera, se recomienda iniciar con frecuencias de estimulación bajas (30-40 Hz) que se pueden ir modificando en función del desempeño del sujeto (Fakhoury & Rompré, 2021).

En la Figura 1 se ilustran los parámetros de un tren de estimulación con forma de onda rectangular.

Figura 1

Esquema de parámetros de estimulación eléctrica



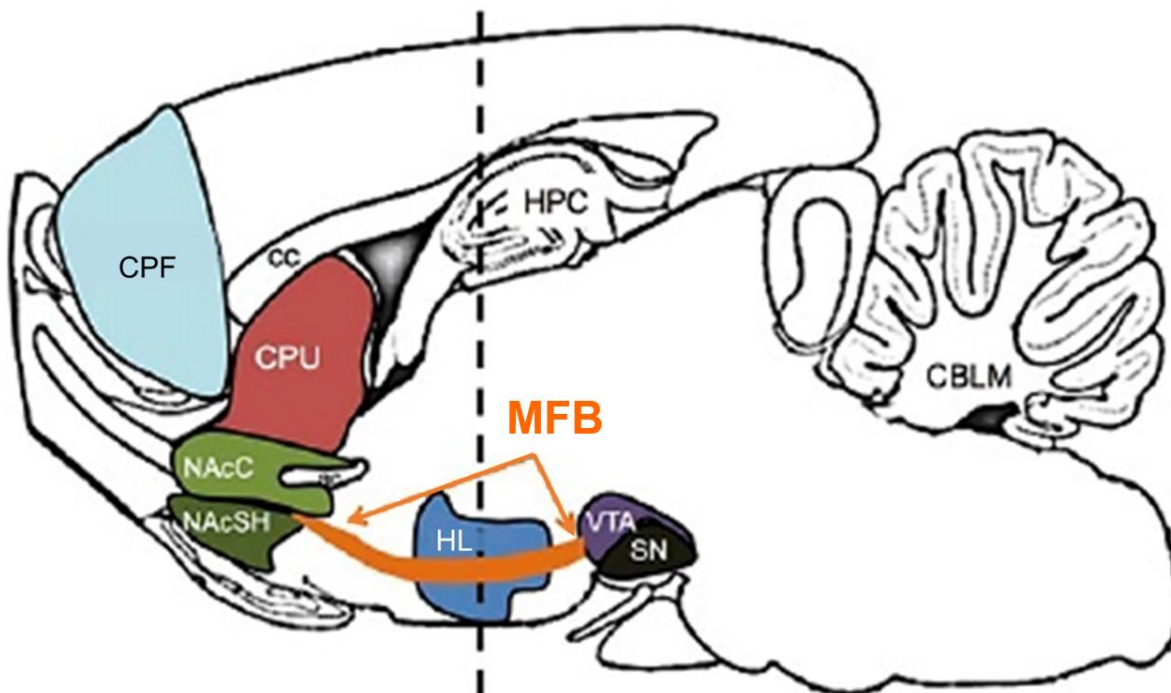
Nota. I= Intensidad de corriente; d= duración del pulso; D=duración del tren de estimulación.

1.3 Sustrato neural

Existen numerosos sitios en el cerebro donde la estimulación eléctrica es reforzante (Olds, 1956a). Sin embargo, los efectos de recompensa más intensos son obtenidos en las regiones ventrales del cerebro que se extienden desde el prosencéfalo basal hasta el tegmento del mesencéfalo y la protuberancia rostral (Yeomans, 2010). Estos sitios siguen el curso anatómico del haz prosencefálico medial (MFB, por sus siglas en inglés), un haz de axones ascendentes y descendentes que proviene del prosencéfalo (regiones olfativas basales, región periamigdalóidea y núcleos septales), pasa al hipotálamo lateral (HL) y continúa hacia el tegmento (Morgan et al., 2010). En la Figura 2 se muestra una representación de este haz.

Figura 2

Vista sagital del Haz Prosencefálico Medial



Nota. En color naranja se muestra el haz prosencefálico medial (MFB). CBLM = cerebelo; cc = cuerpo calloso; CPF = corteza prefrontal; CPU = caudado/putamen; HL = hipotálamo lateral; HPC = hipocampo; NAcC = núcleo accumbens core; NAcSH = núcleo accumbens shell; SN = sustancia nigra; VTA = área ventral tegmental. Adaptado de Negus y Miller, 2014.

Los sitios de estimulación en el MFB con los umbrales de corriente más bajos y las tasas de presión de palanca más altas se ubican en el HL donde los axones del MFB están más concentrados (Yeomans, 2010). Por lo tanto, la búsqueda de las neuronas y los neurotransmisores responsables de los efectos de recompensa de la estimulación cerebral se ha centrado en esta región. En el caso del HL, está compuesto por una población heterogénea de neuronas que incluye neuronas que expresan neuropéptidos como la orexina y la hormona concentradora de melanina, receptores como la isoforma larga del receptor de Leptina (LepRb) y neurotransmisores como GABA y glutamato (Bonnavion et al., 2016).

1.3.1 Estudios farmacológicos

Inicialmente, experimentos que utilizaron fármacos y evaluaron el efecto de recompensa de la estimulación en el HL sugirieron un papel importante de los sistemas de dopamina del mesencéfalo que proyectan hacia el prosencéfalo (Stuber & Wise, 2016). En estos estudios se administraron fármacos que afectaban los mecanismos de neurotransmisión dopaminérgicos y se evaluó su efecto sobre la tasa de autoestimulación (Liebman & Butcher, 1973). En general, los fármacos que inhibían la función dopaminérgica tendían a interrumpir la autoestimulación, mientras que los fármacos que mejoraban la función dopaminérgica tenían un efecto facilitador (Wise, 1978).

En el caso de la administración de antagonistas, cuando se administraba pimozida a ratas con electrodos en el hipotálamo lateral, las presiones a la palanca disminuían (Gallistel & Karras, 1984; Liebman & Butcher, 1973). Cabe resaltar que la autoestimulación podía restablecerse duplicando la intensidad de corriente, lo que sugiere que este fármaco no alteraba la capacidad motora. Se han reportado resultados similares con otros antagonistas dopaminérgicos como clorpromazina, haloperidol, butaclamol, SCH 23390 y racloprida (Fouriez et al., 1978; Shinshu Nakajima & O'Regan, 1991; Wauquier & Niemegeers, 1972).

Por el otro lado, se ha reportado que la administración de agonistas dopaminérgicos indirectos como anfetamina y cocaína incrementa la tasa de autoestimulación (Crow, 1970; Domino & Olds, 1972; Fish et al., 2010; Ranaldi &

Beninger, 1994). Asimismo, la administración de agonistas de receptores D1 como A-77636 y SKF-82958 potencian los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica intracerebral (Gilliss et al., 2002; Ranaldi & Beninger, 1994). Por su parte, la administración de agonistas de receptores D2 como quinpirol también facilita la recompensa por estimulación eléctrica (Carr et al., 2001; Ranaldi & Beninger, 1994).

Estos resultados plantearon que los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica en el hipotálamo lateral se debían a la activación directa de proyecciones dopaminérgicas ascendentes (Crow, 1972; German & Bowden, 1974). Sin embargo, como se describirá a continuación, los estudios electrofisiológicos demostraron que estos efectos no se debían a la depolarización de fibras de paso dopaminérgicas (Stuber & Wise, 2016).

1.3.2 Estudios electrofisiológicos

En un intento por encontrar este sustrato neuronal se han descrito los periodos refractarios, la velocidad de conducción, la conexión, el diámetro y la dirección de los axones del MFB.

En cuanto a los periodos refractarios, se ha reportado que las neuronas en el MFB que son críticas para el efecto de recompensa tienen períodos refractarios absolutos de 0.4 a 1.2 milisegundos (Murray & Shizgal, 1996a, 1996b; Yeomans, 1979). Sin embargo, se ha encontrado que los axones dopaminérgicos que proyectan a través del MFB tienen periodos refractarios absolutos de 1.2 a 2.5 milisegundos (Anderson et al., 1996; Yeomans et al., 1988).

Respecto a la velocidad de conducción de las fibras de axones en el MFB que conectan el HL con el área ventral tegmental (VTA) se ha documentado que tienen valores de 1.8 a 8 m/seg (Bielajew & Shizgal, 1982; Murray & Shizgal, 1994, 1996a). Una vez más se descartan las proyecciones dopaminérgicas porque los axones de estas proyecciones tienen velocidades de conducción inferiores a 1.0 m/seg (German et al., 1980; Maeda & Mogenson, 1980).

De la misma manera, el diámetro de las fibras puede ser predicho por la velocidad de conducción (Gallistel et al., 1981). Las estimaciones de velocidad de

conducción del MFB sugieren que las fibras corresponden a pequeñas neuronas mielinizadas que tienen diámetros de 0.5-2 μm (Bielajew & Shizgal, 1982). Por ello, se descartan los axones dopaminérgicos pues se ha descrito que no están mielinizados y que tienen diámetros de 0.1–0.5 μm (Gerfen et al., 1987; Hattori et al., 1991).

Por último, se ha reportado que la dirección de conducción de los axones es rostrocaudal, es decir, los somas de las neuronas se encuentran en el prosencéfalo y envían axones descendentes a través del MFB hacia el nivel del VTA (Bielajew & Shizgal, 1986; Murray & Shizgal, 1994). Nuevamente se descarta que la excitación directa de las neuronas dopaminérgicas sea responsable del efecto de recompensa observado por la estimulación eléctrica en el HL pues las neuronas dopaminérgicas envían proyecciones ascendentes a través del MFB (Bielajew & Shizgal, 1986; Lindvall & Björklund, 1974). Además, estudios posteriores señalaron que existía conectividad axonal entre el área lateral preóptica y VTA, lo que sugiere que los efectos de reforzamiento de la estimulación en el HL son probablemente el resultado de neuronas que proyectan desde el área preóptica lateral al HL y que, a través de conexiones sinápticas, descienden a VTA (Bielajew et al., 2000).

1.3.2.1 Modelo de circuito en serie

Como los estudios electrofisiológicos lo dejan ver, la estimulación eléctrica del MFB no produce la activación directa de las neuronas dopaminérgicas pues los resultados anteriores sugieren la participación de axones mielinizados descendentes en lugar de axones no mielinizados ascendentes como los de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. A pesar de esto, no se descartan contribuciones dopaminérgicas pues de acuerdo con el modelo de circuito en serie las neuronas dopaminérgicas se podrían excitar mono o polisinápticamente (Shizgal et al., 1980). Esto implica que el electrodo estimula una primera etapa de fibras descendentes mielinizadas del MFB que hacen sinapsis directamente con una segunda etapa de neuronas dopaminérgicas en VTA y la sustancia nigra (Bielajew & Shizgal, 1986; Gallistel et al., 1981; Wise, 1980b). Alternativamente las fibras mielinizadas descendentes en el MFB pueden activar el sistema dopaminérgico de

forma transináptica a través de otras neuronas intermediarias (Yeomans et al., 1993).

1.3.3 Estudios neuroquímicos

Los estudios neuroquímicos han evaluado las conexiones que podrían activar de manera indirecta el sistema dopaminérgico en VTA, así como las contribuciones dopaminérgicas tras la estimulación del MFB.

Respecto a las neuronas intermediarias que podrían estar implicadas en la activación de neuronas dopaminérgicas en VTA, se planteó que podrían ser conexiones colinérgicas. Anatómicamente, se ha descrito que las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal del tronco encefálico envían axones ascendentes hacia VTA y la sustancia nigra (Woolf, 1991). Por ello, se propuso que la mayor parte de las fibras del MFB que son directamente activadas por la estimulación eléctrica proyectan hacia las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal, y de ahí envían proyecciones hacia VTA y la sustancia nigra (Yeomans et al., 1993). Esto se debe a que la administración de acetilcolina en VTA facilita los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica en MFB, mientras que la administración de atropina, un antagonista muscarínico, los decrementa (Redgrave & Horrell, 1976; Yeomans et al., 1985). Además, a través de microdiálisis se ha reportado que los niveles extracelulares de acetilcolina aumentan en VTA durante la estimulación eléctrica del MFB (Rada et al., 2000).

Por otra parte, se ha evaluado como la estimulación eléctrica intracerebral tiene un efecto sobre la liberación de dopamina y mediante microdiálisis in vivo You y colaboradores (2001) reportaron que la autoestimulación en el HL con una variedad de frecuencias de estimulación e intensidades de corriente, incrementó los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. Asimismo, utilizando un sensor de dopamina detectable por resonancia magnética funcional se reportó que la estimulación eléctrica del HL resulta en liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Lee et al., 2014). Este efecto parece ser modulado por glutamato pues cuando se administra AP-5 (antagonista glutamatérgico) en VTA, se observa una

disminución en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Somers et al., 2009).

1.3.4 Estudios optogenéticos

Debido a que la estimulación eléctrica activa preferencialmente fibras de paso y no diferencia entre las fibras que surgen en el sitio de estimulación y las fibras de paso de origen distal, ha sido un reto identificar el sustrato neural de la recompensa por estimulación eléctrica (Stuber & Wise, 2016). Sin embargo, con la ayuda de técnicas de optogenética se puede identificar las células de origen, neurotransmisores y objetivos sinápticos de las fibras estimuladas en el MFB (Wise & McDevitt, 2018).

Las neuronas dopaminérgicas reciben inputs gabaérgicos del HL (Keiflin & Janak, 2015). Por ello se ha estudiado esta vía y se ha reportado que la activación optogenética de neuronas en el HL que expresan el gen para el transportador vesicular de GABA es reforzante (Jennings et al., 2015). Además, también se ha demostrado que la estimulación optogenética en VTA de las proyecciones gabaérgicas del HL tiene el mismo efecto (Barbano et al., 2016; Gigante et al., 2016). Se ha sugerido que este efecto se debe a que la estimulación optogenética de la vía gabaérgica del HL hacia VTA inhibe las neuronas gabaérgicas que se encuentran en VTA, suprimiendo así la inhibición de las neuronas dopaminérgicas presentes en VTA (Nieh et al., 2016).

En cuanto a la vía colinérgica que proyecta hacia VTA, se ha reportado que la estimulación optogenética en VTA de los axones del núcleo tegmental laterodorsal refuerza las presiones a una palanca (Steidl & Veverka, 2015). Debido a que en este núcleo existen neuronas colinérgicas y glutamatérgicas (Wang & Morales, 2009), después se comprobó que la activación optogenética de las terminales colinérgicas es reforzante pues produce condicionamiento de preferencia de lugar (Steidl et al., 2017).

1.4 Medición del Efecto de Recompensa

Tras el descubrimiento de que los animales responden para obtener estimulación eléctrica en ciertas áreas del cerebro, los investigadores se dieron cuenta de que se necesitaban métodos para cuantificar la magnitud de la recompensa (Valenstein, 1964). Para determinarla, los estudios iniciales utilizaron la tasa de algún tipo de respuesta, como presionar una palanca, lo que resultaba en la entrega de la estimulación (Schulteis, 2010). De esta manera, se reportó que los parámetros de estimulación también determinaban la fuerza del efecto de recompensa por estimulación eléctrica pues la tasa de respuestas aumentaba cuando aumentaba la frecuencia de estimulación (Gengerelli et al., 1963; Keeseey, 1962) o la intensidad de corriente (McKintire & Wright, 1965; Olds, 1958; Valenstein & Meyers, 1964).

No obstante, la tasa de respuesta puede verse alterada por factores no relacionados con la recompensa (Shizgal & Hernandez, 2015). Por ejemplo, cuando se utilizan intensidades de corrientes altas en el MFB se pueden inducir movimientos forzados, como contracciones en la pata o cabeza del sujeto, que interfieren con el desempeño del sujeto (Negus & Miller, 2014). O cuando se administran sustancias de abuso, a medida que aumenta la dosis pueden haber efectos inespecíficos como déficits de atención, sedación o comportamientos que compiten con la tasa de respuesta (Schulteis, 2010).

1.4.1 Método de desplazamiento de la curva

Estas limitaciones dieron origen a uno de los métodos más empleados en la estimulación eléctrica intracerebral: el método de desplazamiento de la curva (Edmonds & Gallistel, 1974; Miliareisis et al., 1986). En este método, la frecuencia de los pulsos (o la intensidad de corriente) varía y la tasa de respuesta del sujeto se mide en función del parámetro que se varió. Las funciones o curvas se determinan permitiendo a los sujetos presionar una palanca para recibir estímulos de diferente magnitud (Wise & Rompre, 1989). Posteriormente se ajusta una curva a los datos mediante algún tipo de análisis de regresión no lineal (Carlezon & Chartoff, 2007).

El efecto de las condiciones experimentales se cuantifica midiendo los desplazamientos laterales de las curvas, cambios verticales de la asíntota superior o cambios en la pendiente (Shizgal & Hernandez, 2015). Los umbrales de recompensa se utilizan para calcular los cambios laterales de las curvas sigmoidales (Vlachou & Markou, 2011). La asíntota es la máxima tasa de respuesta del sujeto (Coulombe & Miliaressis, 1987). Los desplazamientos laterales de las curvas se interpretan como cambios en la potencia de la recompensa, mientras que los desplazamientos verticales y los cambios en la pendiente se interpretan como cambios en la capacidad de desempeño (Miliaressis et al., 1986).

Siguiendo este método, se reporta el umbral de reforzamiento M_{50} que corresponde a la frecuencia del pulso o a la intensidad de corriente que mantiene la mitad de la máxima tasa de respuesta (Fakhoury & Rompré, 2021). Una disminución de M_{50} corresponde a un desplazamiento de la curva hacia la izquierda y se interpreta como una facilitación del efecto de recompensa, mientras que un aumento de M_{50} corresponde a un desplazamiento hacia la derecha y se interpreta como una atenuación del efecto de recompensa (Trujillo-Pisanty et al., 2014). Los fármacos que provocan desplazamientos hacia la izquierda de la curva son drogas de abuso como anfetamina, morfina y cocaína, mientras que los fármacos que ocasionan desplazamientos hacia la derecha son antagonistas dopaminérgicos y antagonistas opioides (Negus & Miller, 2014).

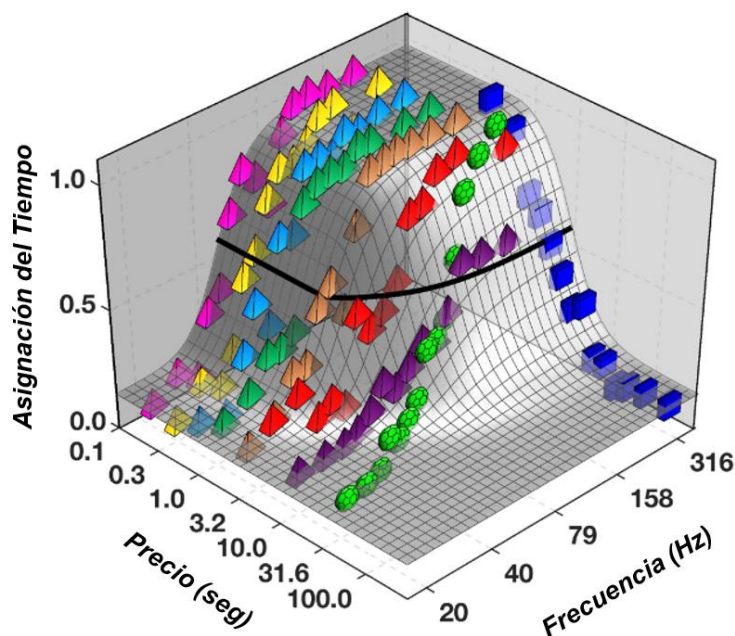
Una de las limitaciones que tiene este modelo es que no logra hacer una distinción clara entre los cambios en la intensidad de la recompensa y la capacidad del desempeño del sujeto (Shizgal & Hernandez, 2015). De este modo, se ha demostrado que cuando se incrementa la dificultad de las presiones a la palanca al agregarle peso extra, existen desplazamientos hacia la derecha de las curvas como los que se ven cuando se reduce el valor reforzante de la estimulación (Fouriez et al., 1990). Además, el método de desplazamiento de la curva no considera que el desempeño operante no solo depende de la magnitud de la recompensa, sino también del esfuerzo y el tiempo que toma obtener la recompensa, así como otras actividades que compiten con la tarea (Trujillo-Pisanty et al., 2014).

1.4.2 Modelo de la montaña de la recompensa

Para abordar las limitaciones anteriores se ha propuesto el modelo de la montaña de recompensa. Arvanitogiannis y Shizgal (2008) proponen que el desempeño operante está en función de la magnitud de la estimulación y el costo de la estimulación (Fig. 3). De acuerdo con este modelo, el sujeto almacena la intensidad de la recompensa y lo combina con el costo del esfuerzo y el costo de oportunidad. El costo del esfuerzo se refiere a la tasa de esfuerzo requerida para cumplir con el requisito de respuesta para obtener la estimulación eléctrica y el costo de oportunidad es el tiempo requerido para cumplir con el requisito de respuesta (Shizgal & Hernandez, 2015).

Figura 3

Modelo de la montaña de recompensa



Asignación del Tiempo en función del costo y la magnitud de la recompensa. Adaptado de Solomon, Conover y Shizgal (2017).

Este modelo plantea como medida del desempeño la asignación del tiempo que indica la proporción de tiempo dedicada a la búsqueda de la recompensa inducida por estimulación eléctrica (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008). La asignación

de tiempo es alta cuando la estimulación es intensa y poco costosa, y disminuye a medida que la estimulación disminuye o aumenta el precio, es decir, cuando se incrementa el esfuerzo y se requiere más tiempo para realizar la respuesta (Hernandez et al., 2010).

1.5 Interacciones entre Intensidad y Frecuencia

Dentro de la estimulación eléctrica intracerebral, se han utilizado experimentos de compensación para caracterizar como los parámetros de estimulación interactúan para integrar la señal de recompensa. En estos experimentos, no se busca describir cómo las respuestas cambian a medida que se varía un parámetro de estimulación, sino se busca encontrar cómo las combinaciones de dos parámetros mantienen constante la recompensa por estimulación eléctrica (Malette & Miliareassis, 1990). Las funciones de compensación se obtienen variando los valores de un parámetro (como la frecuencia de los pulsos) y ajustando el valor de otro parámetro (como la intensidad de corriente) (Gallistel, 1986).

De esta manera se ha reportado que los cambios en un parámetro de estimulación pueden compensar los cambios en otro parámetro. Por ejemplo, Edmonds, Stellar y Gallistel (1974) usaron el paradigma de un laberinto recto donde los sujetos tenían que recorrer un pasillo para obtener acceso a una palanca que les permitiera autoestimularse. En su estudio, primero evaluaron el efecto de las variaciones de frecuencia de estimulación en la velocidad con la que los sujetos recorrían el pasillo y posteriormente evaluaron si las variaciones conjuntas de intensidad y frecuencia tenían un efecto en la conducta. Como se esperaba, los autores reportaron que la velocidad de los sujetos aumentaba conforme aumentaba la frecuencia de estimulación. Además, cuando estas variaciones se acompañaban de aumentos de intensidad de corriente, se reducía la frecuencia con la que se alcanzaba el umbral de recompensa.

Resultados similares se han obtenido cuando se mide la tasa de respuesta mediante presiones a la palanca por minuto. Por ejemplo, se ha observado que cuando se aumenta la frecuencia, pero se reduce la intensidad, existen desplazamientos hacia la derecha de las curvas de frecuencia-tasa de respuesta. Además, las intensidades de corriente bajas requieren frecuencias altas para alcanzar el umbral M_{50} , mientras que las intensidades de corriente altas requieren frecuencias más bajas (Malette & Miliareisis, 1990; Waraczynski & Kaplan, 1990). Otro resultado que se obtiene de las curvas de tasa de respuesta-frecuencia acompañadas de variaciones de intensidad está relacionado con la asíntota que se observa. A medida que aumenta la intensidad de corriente, la frecuencia en la que alcanza el nivel asintótico de recompensa disminuye (Waraczynski et al., 1987).

Las observaciones anteriores llevaron a plantear el modelo del contador que describe como los efectos postsinápticos del disparo neuronal inducido por la estimulación eléctrica se integran en el tiempo y el espacio (Gallistel et al., 1981). Este modelo recibe tal nombre porque plantea que los potenciales de acción se integran a través del espacio y el tiempo mediante un proceso que simplemente cuenta los potenciales de acción generados por la estimulación eléctrica (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008). Así pues, la magnitud del efecto de recompensa está determinada por el número de potenciales de acción generados en los axones estimulados directamente, sin tener en cuenta su distribución espaciotemporal (Gallistel, 1983).

Para expresar esta relación, se ha propuesto que cuando la duración del tren de estimulación se mantiene constante, el valor subjetivo de la recompensa está determinado por la carga total del tren de estimulación, es decir, por el producto de la intensidad de la corriente y la frecuencia de estimulación (Gallistel, 1974, 1978; Gallistel et al., 1991). Esto implicaría que el disparo de 10 neuronas durante 100 veces produce el mismo efecto reforzante que el de 100 neuronas durante 10 veces (Solomon, 2014). La relación es sorprendente porque los dos parámetros afectan la tasa de excitación neuronal de diferentes maneras: aumentos de la intensidad de la corriente aumentan el número de neuronas disparadas, mientras que aumentos de

la frecuencia de estimulación aumentan el número de disparos por neurona (Gallistel, 1978).

Un modelo más reciente como el de la montaña de reforzamiento combina el modelo del contador con la ley de igualación generalizada (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008; Breton et al., 2013). Este modelo concuerda con el modelo de contador en como los circuitos neuronales integran a través del tiempo y espacio la señal de recompensa y ha comprobado que la recompensa por estimulación eléctrica se mantiene cuando la frecuencia del pulso aumenta, pero el número de neuronas estimuladas disminuye (Solomon et al., 2015). Adicionalmente, el modelo de la montaña de reforzamiento plantea que en la memoria se registra la intensidad máxima de recompensa alcanzada durante un tren de estimulación. Posteriormente, esta señal de intensidad máxima de recompensa se combina con información sobre los costos de la estimulación: el esfuerzo físico y el tiempo necesario para la entrega de la recompensa (Shizgal & Hernandez, 2015). Ahora bien, de acuerdo con la ley de igualación generalizada, los sujetos dividen su tiempo entre el trabajo requerido para obtener la recompensa y las actividades alternas. Cuanto mayor sea el beneficio de la recompensa controlada por el experimentador y menor sea su costo, mayor será la proporción de tiempo dedicado al trabajo (Trujillo-Pisanty et al., 2020).

CAPÍTULO 2: Motivación

Existen diversas teorías que se han utilizado para explicar la motivación. Sin embargo, un aspecto general de las conductas motivadas es que conducen a una meta y la obtención de la meta es gratificante; por lo tanto, la motivación puede ser definida como la activación de la conducta en busca de una meta (Simpson & Balsam, 2016). Asimismo, la motivación puede definirse como los procesos que permiten que a través de la conducta el sujeto regule la probabilidad, proximidad y disponibilidad del estímulo (Salamone, 1992). De esta manera, la motivación abarca el conjunto de procesos sensoriales, motores y de otro tipo que caracterizan la interacción del organismo con sus ambientes externo e interno (Salamone, 2010).

2.1 Teorías de la motivación

Históricamente se han planteado principalmente dos teorías para describir la motivación: teorías de la pulsión y del incentivo. A continuación, se describirán ambos puntos de vista.

2.1.1 Teoría de la reducción de la pulsión

Una de las primeras teorías de la motivación fue la teoría de la pulsión de Clark Hull, en donde postulaba que la pulsión era una forma no específica de energía que desencadenaba la conducta (Anselme, 2010). Además, señalaba que los mecanismos cerebrales de motivación actuaban principalmente para reducir las pulsiones pues son de naturaleza aversiva (Berridge, 2010). Esta teoría estaba basada en dos conceptos: homeostasis y retroalimentación negativa. La homeostasis es la regulación de variables fisiológicas y psicológicas dentro de parámetros definidos. De esta manera, si el nivel de glucosa en la sangre baja demasiado, nuestro cuerpo generaría una pulsión de hambre, que energizaría el comportamiento para obtener y consumir alimentos. Alternativamente, si el nivel de glucosa sube demasiado, una sensación de saciedad terminaría con la ingesta (Anagnostaras & Sage, 2010). Siguiendo esta propuesta, la reducción de la pulsión

satisface una necesidad biológica, colocando al organismo en un estado de reposo antes de que esta pulsión u otra energice de nuevo la conducta (Anselme, 2010).

Aunque el término de reducción de pulsiones fue ampliamente usado en las teorías de la motivación, se han acumulado datos empíricos que no se pueden explicar mediante la naturaleza homeostática de las pulsiones. Por ejemplo, la ingesta de alimentos no solo ocurre para satisfacer un requerimiento energético, sino también cuando se presenta la oportunidad para consumir alimentos. Esto quedó demostrado en el estudio de Weingarten (1983) donde inicialmente se apareó la presentación de comida con un tono y una luz en ratas con un estado de privación de alimento. Posteriormente, cuando se presentó el tono y la luz a ratas saciadas, fue suficiente para inducir la ingesta de alimentos. De manera similar, se ha reportado que la exposición a aspectos sensoriales de una comida palatable (como el sabor o, ver una pizza o, un helado) incrementa el consumo de ese alimento en personas que ya estaban saciadas (Cornell et al., 1989).

2.1.2 Teorías del incentivo

La palabra incentivo se refiere a un estímulo externo que motiva al sujeto y que provoca una respuesta apetitiva como acercamiento (Anagnostaras & Sage, 2010). A partir de este concepto surgieron las teorías del incentivo, las cuales fueron propuestas por Bolles, Bindra y Toates. En su teoría de la motivación incentiva postulan que los individuos quieren y les gustan las señales que predicen recompensas, tanto como les gustan y quieren las recompensas mismas, como por ejemplo la comida, bebida, sexo, entre otras (Berridge, 2010).

Inicialmente, Bolles (1972, citado por Berridge, 2004) planteó que los sujetos están motivados por expectativas incentivas. Es decir, si se le da comida a un animal tras correr por un pasillo, la presentación de la comida reforzará la respuesta, pero también otorgará motivación incentiva a cualquier estímulo que esté contiguo a la comida. Así, el animal aprenderá que este estímulo predice la comida, por lo que el estímulo causará una expectativa de la recompensa y el sujeto trabajará más cuando el estímulo se presente.

Por su parte, Bindra (1974, citado por Berridge, 2004) planteó que la expectativa de la recompensa no era suficiente para explicar la motivación incentiva y que, a través del condicionamiento clásico, los estímulos cercanos espacial y temporalmente a la recompensa evocarían el mismo estado motivacional que causa normalmente la recompensa. Más tarde, Toates (1994, citado por Berridge, 2004) incorporó la propuesta de Bindra y sugirió que los estados motivacionales surgen de una interacción entre estados internos y estímulos externos. En otras palabras, Toates sugirió que estados internos como déficits fisiológicos no dirigían de manera directa la conducta motivada, más bien la modulaban pues estos podían magnificar el valor incentivo de la recompensa o de los estímulos que la predicen (Berridge, 2000).

Estos planteamientos fueron precursores de la propuesta de Robinson y Berridge (1993) del modelo de la saliencia incentiva. Este modelo se basó en la propuesta de Bolles, Bindra y Toates sobre cómo funcionaba la motivación incentiva, pero la dividió en conceptos separados de *gustar* y *querer* (Robinson & Berridge, 1993). El *gustar* es el impacto hedónico que tiene la recompensa y hace referencia al placer sensorial desencadenado por la recepción inmediata de una recompensa, mientras que el *querer* es el valor incentivo motivacional de la recompensa que promueve acercamiento hacia ella y consumo (Berridge, 2004).

2.2 Estimulación eléctrica intracerebral y motivación

Como se describió anteriormente, existen datos empíricos que no pueden ser explicados por las teorías de la pulsión, pero la evidencia más fuerte es la estimulación eléctrica intracerebral. Siguiendo las teorías de la pulsión, se esperaría que los sitios donde la estimulación redujera la ingesta de alimentos (posiblemente al reducir la pulsión) también fueran los sitios donde la estimulación fuera reforzante. O que los sitios donde la estimulación fuera aversiva, activarían pulsiones de hambre (Berridge, 2004). Sin embargo, se ha reportado lo contrario: la estimulación eléctrica del MFB puede reforzar la conducta operante e inducir la ingesta de alimentos (Gratton & Wise, 1988a). Por ejemplo, estimulando el HL de ratas a través

del mismo electrodo se ha reportado que se puede inducir ingesta de alimentos, así como presiones a la palanca para obtener esa estimulación (Coons & Cruce, 1968; Hoebel & Teitelbaum, 1962; Margules & Olds, 1962). Ambas conductas se observan cuando se mantenía constante la intensidad de corriente, pero se varía la frecuencia de estimulación pues se requieren trenes de estimulación con mayores frecuencias para el efecto de recompensa que para las frecuencias necesarias para inducir ingesta de alimentos (Gratton & Wise, 1988b).

Estos resultados indicaron que los efectos de la estimulación en el hipotálamo no podían deberse a la reducción de la pulsión, sino que esta estimulación incrementaba la motivación para comer (Berridge, 2003).

2.2.1 Motivación incentiva

La explicación que se planteó en ese entonces de porqué la estimulación evocaba ambas conductas fue que la estimulación hacía que la comida fuera más placentera (Hoebel, 1988). No obstante, de acuerdo con el modelo de la saliencia incentiva, la ingesta de alimentos ocasionada por estimulación eléctrica es un ejemplo donde se puede disociar el *querer* del *gustar* (Berridge, 2004). Por ejemplo, Berridge y Valenstein (1991) reportaron que la estimulación en el HL no incrementaba el *gustar*. En su estudio, los autores midieron la reactividad al sabor de una solución de sacarosa mediante expresiones faciales mientras se estimulaba el HL de un grupo de ratas y reportaron que no hubo un incremento en las reacciones positivas características del *gustar*. En su lugar, los autores propusieron que la estimulación eléctrica incrementaba el *querer* y se elicitan conductas para acercarse y consumir una recompensa sensorial sin aumentar realmente el *gustar* o el impacto hedónico de la recompensa. De esta forma, se ha sugerido que la estimulación eléctrica intracerebral tiene propiedades reforzantes porque activa directamente un circuito cerebral que permite que un organismo busque y obtenga estímulos y consecuencias importantes, sin necesariamente producir algún placer sensorial asociado con el consumo de tales estímulos (Ikemoto & Panksepp, 1996).

2.2.2 Contraste incentivo

Una característica importante de la conducta motivada es su flexibilidad en la producción de conductas dirigidas a metas por lo que factores externos e internos que modifiquen el valor de la recompensa, influyen en la flexibilidad de la respuesta (Webber et al., 2015). Este efecto recibe el nombre de contraste incentivo y ocurre cuando cambios en la calidad o magnitud de la recompensa llevan a cambios en la conducta del sujeto (Papini et al., 2001). Existen dos tipos de contrastes: positivo y negativo. El contraste positivo se refiere a cuando aumenta el valor de la recompensa en comparación con la anterior y como consecuencia hay un aumento en la tasa de respuesta. El contraste negativo ocurre cuando disminuye el valor de la recompensa en comparación con la anterior y esto resulta en una disminución en la tasa de la respuesta (Flaherty, 1982).

En el caso de la estimulación eléctrica intracerebral, se ha reportado que su valor reforzante puede variar dependiendo del orden de presentación de los trenes de estimulación, es decir, dependiendo de si se presentan de manera aleatoria, ascendente o descendente (Liebman, 1983). Así, cuando se evalúan los cambios en la tasa de respuesta luego de presentar secuencias ascendentes de intensidades de corriente se ha reportado que existe contraste positivo pues aumenta la tasa de respuesta y cuando se cambia a series descendentes hay contraste negativo pues disminuye la tasa de respuesta (Fibiger & Phillips, 1981; Panksepp & Trowill, 1970; Trowill et al., 1969).

Por otra parte, cuando se mide el umbral de reforzamiento en lugar de la tasa de respuesta también se han reportado efectos de contraste. Valenstein (1964) definió el umbral de reforzamiento como la intensidad de corriente mínima capaz de mantener la respuesta operante para obtener dicha estimulación eléctrica, y reportó que el umbral decrecía cuando el rango de intensidades se presentaba en orden ascendente. En el caso de variaciones de frecuencia, también se ha encontrado que una secuencia ascendente disminuye el umbral, es decir, genera un contraste positivo (Hall & Stellar, 1996).

CAPÍTULO 3: Control de la conducta por estímulos

Un estímulo es un evento que cuando sufre algún cambio conlleva a cambios en la conducta (Sidman, 2008). Los sonidos, los olores, las imágenes y otros estímulos sensoriales que preceden a la conducta operante pueden afectar su ocurrencia (Pierce & Cheney, 2017). Así, se dice que la conducta está bajo el control de estímulos cuando existe una mayor probabilidad de que dicha conducta ocurra como resultado de la presencia de un estímulo antecedente en específico (Burch & Bailey, 1999).

Entre los estímulos que establecen la ocasión para la conducta operante, se encuentran los estímulos discriminativos y los estímulos delta. El estímulo discriminativo (E^D) es aquel que marca la ocasión durante la cual una respuesta será reforzada (Pierce & Cheney, 2017). De esta manera, la probabilidad de una respuesta será mayor ante la presencia del E^D (Marona-Lewicka & Nichols, 1998). Sin embargo, es importante resaltar que la presentación del E^D nunca garantiza que la respuesta se emitirá inmediatamente, ya que solamente incrementa o reduce la oportunidad de que ocurra la respuesta dependiendo de si se presenta o no dicho estímulo (Reynolds, 1973). Por otro lado, el estímulo delta (E^Δ) es un estímulo que marca la ocasión en la que una respuesta no será reforzada y por lo tanto la probabilidad de respuesta disminuye ante este estímulo (Deitz & Malone, 1985).

Existen dos procesos esenciales que nos ayudan a entender como los organismos responden ante los estímulos: discriminación y generalización de estímulos (Kehoe, 2008).

3.1 Discriminación y Generalización

La discriminación de estímulos es la capacidad de distinguir entre diferentes estímulos y responder de manera diferencial ante ellos (Urcuioli, 2005). La discriminación y el control de la conducta por estímulos son dos formas de considerar el mismo fenómeno porque no puede tenerse uno sin el otro: si un organismo no discrimina entre dos estímulos, su conducta no está bajo el control de esas señales (Domjan, 2010). Sin embargo, el control de estímulos no es un

proceso totalmente selectivo (Reynolds, 1973). La generalización ocurre cuando una respuesta que ha sido reforzada en presencia de un E^D en específico también es emitida en presencia de otros estímulos (Pierce & Cheney, 2017).

El entrenamiento de discriminación implica la presentación de dos estímulos: E^D y E^A . Durante el entrenamiento, cuando está presente el E^D la respuesta objetivo se refuerza y cuando está presente el E^A la respuesta objetivo no se refuerza (Kehoe, 2008). El procedimiento de alternar entre periodos de reforzamiento y extinción se conoce como reforzamiento diferencial y es clave para que los sujetos aprendan a discriminar estímulos pues se basan en sus contingencias (Pierce & Cheney, 2017; Rose & Schmidt, 2012).

Una manera de medir el control de estímulos ejercido por el E^D y el E^A es mediante el índice de discriminación (ID). Este índice se calcula como número de respuestas emitidas hacia el operando de la caja experimental asociado con el E^D , dividido entre el número total de respuestas emitidas (Pierce & Cheney, 2017):

$$ID = \frac{\text{Respuestas correctas del } E^D}{\text{Respuestas hacia el } E^D + \text{Respuestas hacia el } E^A}$$

El ID toma valores de 0 a 1. Un ID equivalente a 0.50 para el E^D y el E^A indicaría que no hay discriminación entre los dos estímulos. Cuando el ID equivale a 1, nos indica que hay una discriminación perfecta y un máximo control de la conducta por estímulos (Pierce & Cheney, 2017).

Después del entrenamiento en discriminación, viene la fase de prueba de generalización donde se presentan una serie de estímulos que difieren del E^D a lo largo de una o más dimensiones (Cuvo, 2003). El comportamiento de los sujetos frente a los estímulos de prueba forma lo que se denomina gradiente de generalización pues, en la mayoría de los casos, se observa un gradiente donde hay una respuesta máxima hacia el E^D y una respuesta progresivamente menor a las variaciones de los estímulos que guardan menor similitud con el estímulo de entrenamiento (Lovibond et al., 2020). Si el sujeto experimental responde a un estímulo de prueba como lo hace al estímulo de entrenamiento, entonces se dice que ha generalizado sus respuestas al estímulo de prueba (Stolerman, 2010).

Es importante diferenciar entre el procedimiento experimental de las respuestas producidas bajo el entrenamiento de discriminación y las respuestas durante una prueba de generalización: en la discriminación las respuestas se adquieren mediante el reforzamiento diferencial y, en la generalización, las respuestas se emiten en presencia de estímulos novedosos sin haber un entrenamiento directo (Cuvo, 2003).

3.2 Estímulos Interoceptivos

Los estímulos exteroceptivos se originan fuera del organismo, son transducidos por alguna de las modalidades sensoriales y el sistema nervioso central procesa esa información. Sin embargo, el sistema nervioso central también procesa estímulos que se originan en el interior del organismo (McMahon, 2015). Por ello, se ha evaluado el potencial como estímulo discriminativo de estímulos interoceptivos. A continuación, se describirán algunos ejemplos de esto.

3.2.1 Discriminación de Drogas

Cuando se habla de los efectos de una droga sobre la conducta, generalmente se dice que su administración produce un estímulo sobre un receptor. Sin embargo, la droga en sí es un estímulo (Catania, 1971). Visto de esta manera, las drogas pueden entrar en cualquiera de las relaciones de estímulo-respuesta como, por ejemplo, el control de la conducta por estímulos (Balster, 1988). Es por ello que en el paradigma de Discriminación de Drogas (DD) un organismo puede aprender a discriminar los efectos farmacológicos de una droga de la ausencia de la misma o de los efectos farmacológicos producidos por otras drogas (Díaz & Velázquez-Martínez, 2000; Porter et al., 2018).

Una vez que los sujetos han aprendido a discriminar el fármaco, en las pruebas de generalización se varía la dosis del fármaco de entrenamiento o se administran otros fármacos (Velázquez-Martínez et al., 1999). Dosis pequeñas del fármaco de entrenamiento ocasionan una respuesta en la palanca asociada al vehículo y dosis cercanas a la que se usó en el entrenamiento aumentan de manera

dependiente de la dosis el porcentaje de respuesta hacia la palanca del fármaco (Kangas & Maguire, 2016). En el caso de que se administren otros fármacos distintos al de entrenamiento, solo aquellos que produzcan estados neuroquímicos similares, podrán generar señales interoceptivas similares al fármaco de entrenamiento (Marona-Lewicka & Nichols, 1998; Orozco et al., 2003).

3.2.2 Discriminación de señales de hambre y saciedad

La ingesta de alimentos puede ser iniciada por la sensación de hambre porque este estado aumenta la motivación para buscar alimentos (Head et al., 2019). Sin embargo, para que este estado pueda afectar la conducta, los animales deben ser capaces de detectarlo (Benoit & Tracy, 2008). Para demostrar lo anterior, se han utilizado procedimientos de discriminación de señales internas relacionadas con diferentes grados de privación de alimento (Davidson et al., 1992). El procedimiento típicamente consiste en entrenar a un grupo de ratas para dar una respuesta A cuando se encuentran bajo un nivel de privación de alimentos, y en dar la respuesta B una vez que estén bajo el otro nivel de privación (Davidson, 1993). Una vez que los sujetos completan el entrenamiento en discriminación, se puede evaluar si el control de estímulos interoceptivos se generaliza a manipulaciones experimentales que se sabe que promueven o suprimen la ingesta de alimentos como fármacos que incrementan o decrementan la ingesta de alimentos (Sample et al., 2015).

3.3 Estimulación Eléctrica Intracerebral como Estímulo Discriminativo

Las propiedades perceptuales de la estimulación intracerebral son un aspecto descuidado de este fenómeno (Stutz et al., 1969). No obstante, se ha recalcado que la estimulación eléctrica de cualquier estructura cerebral proporciona una señal distintiva al animal, independientemente de cualquier otro efecto asociado con el estímulo (Valenstein, 1964). De hecho, se ha hipotetizado que las propiedades de recompensa de la autoestimulación intracerebral pueden depender, hasta cierto grado, de sus propiedades de estímulo discriminativo (Doty, 1969;

Valenstein, 1964). Por ejemplo, en un programa de reforzamiento, cada tren de estimulación puede servir como reforzador para la respuesta anterior, así como un estímulo discriminativo que señale la disponibilidad de los reforzadores posteriores (Schaefer & Michael, 1985).

Los primeros estudios que consideraron que la estimulación eléctrica de alguna estructura cerebral podía funcionar como una señal para el organismo usaron procedimientos de condicionamiento clásico (Doty, 1969). Estudios de este tipo demostraron que la estimulación eléctrica en diversas áreas del cerebro como el núcleo caudado, región septal, hipotálamo, retículo mesencefálico, hipocampo, capsula interna o el tálamo funcionan como EC (Doty et al., 1956; Mogenson & Morrison, 1962; Nielson et al., 1958, 1962; Stutz et al., 1978; Stutz & Asdourian, 1965). Esto sugiere que, en procedimientos de condicionamiento clásico, la estimulación eléctrica de prácticamente cualquier región cerebral cortical o subcortical podía servir como E^D de la misma manera que lo hace un estímulo exteroceptivo (Colpaert et al., 1982).

Por otra parte, la estimulación eléctrica intracerebral también se ha usado como E^D en tareas de discriminación con procedimientos de condicionamiento operante. Inicialmente, se describió que los sujetos pueden discriminar entre la presencia y la ausencia de estimulación eléctrica en alguna estructura cerebral (Colpaert et al., 1977; Ellen & Powell, 1966; Schaefer & Michael, 1985). Sin embargo, también se han descrito que los sujetos pueden discriminar entre dos trenes de estimulación que difieren en alguna de las siguientes dimensiones: el locus de estimulación, la valencia (presencia o ausencia de efectos de recompensa) o los parámetros físicos de la estimulación (Butcher & Stutz, 1969).

A continuación, se describirán algunas de ellas.

3.3.1 Discriminación entre áreas de estimulación

Diversos estudios han reportado que cuando la estimulación eléctrica sucede en la misma área cerebral existe generalización entre un E^D y un estímulo de prueba (Buchwald et al., 1967; Doty, 1969). Por ejemplo, Grosser y Harrison (1960)

implantaron dos electrodos separados por 1 mm en la corteza visual de un grupo de ratas. La estimulación en uno de ellos funcionó como E^D para las presiones a una palanca. Posteriormente, en la prueba de generalización se usó como estímulo de prueba el otro electrodo. Se observó que cuando ambos estímulos tenían la misma intensidad de corriente no había generalización, pero cuando se aumentaba la intensidad del E^D , si había. En cambio, cuando se trata de dos estructuras diferentes los sujetos pueden discriminar entre la estimulación de ambas. Para ilustrar esto se encuentra el estudio de Ellen y Powell (1966), donde en un grupo de ratas se entrenó como E^D la estimulación en el área septal y cuando se probó la estimulación en el hipocampo, se reportó que no hubo generalización.

3.3.2 Discriminación de la valencia de la estimulación

En cuanto a la discriminación entre dos sitios de estimulación que tienen efectos reforzantes se han reportado resultados interesantes. Particularmente en el experimento de Stutz, Butcher y Rossi (1969) se utilizó un grupo de ratas y se estableció como E^D la estimulación eléctrica de un área y como E^A una segunda área. Cabe recalcar que el área de estimulación podía ser una que generara autoestimulación (y por lo tanto tuviera efectos reforzantes) como el MFB, el HL o VTA; o un área con valencia neutra como la banda diagonal de Broca o el hipocampo. Cuando el E^D y el E^A diferían en su valencia, la discriminación se producía casi inmediatamente mientras que cuando ambos estímulos eran neutrales o ambos eran reforzantes, los sujetos tenían dificultad para discriminarlos.

Estos resultados contrastaban con investigaciones anteriores donde se había descrito que los sujetos podían discriminar entre distintas áreas de estimulación, por lo que los autores propusieron que los sujetos estaban discriminando la presencia o ausencia del efecto de recompensa pues la valencia fue probablemente la dimensión del estímulo más saliente (Stutz et al., 1969).

3.3.3 Discriminación de variaciones en los parámetros de estimulación

Los experimentos de generalización de estímulos han indicado que las propiedades discriminativas de la estimulación eléctrica intracerebral covarían con

los cambios en los parámetros de estimulación (Colpaert et al., 1982). A continuación, se describirán algunos experimentos en los que se ha variado la duración del tren, la intensidad de corriente y la frecuencia de los pulsos.

3.3.3.1 Duración del tren

Bass (1974) evaluó el efecto de la duración del tren en la discriminación de la estimulación eléctrica. Para ello, entrenó a un grupo de ratas a discriminar la presencia o ausencia de estimulación eléctrica en el hipotálamo lateral y a otro grupo en el septum. Durante el entrenamiento, la duración del tren se mantuvo constante a 480 milisegundos y durante las pruebas de generalización, se evaluaron duraciones de 480, 240, 120, 60 y 30 milisegundos. El autor reportó que, al reducir la duración del tren, había una disminución en la detección de cada estímulo.

3.3.3.2 Frecuencia de estimulación

Usando el paradigma de evitación de choque, se ha evaluado el efecto de las variaciones de frecuencia en la generalización de las RC. Por ejemplo, Beyra y de Witte (1975) usaron como EC la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral en un grupo de ratas. Durante el entrenamiento, la frecuencia del EC se mantuvo constante (200 Hz) y posteriormente en las pruebas de generalización se presentaron estímulos con distintos valores de frecuencia. Los autores reportaron que la disminución en la frecuencia de la estimulación fue acompañada por una disminución en el porcentaje de respuestas de evitación. Esto indica que las propiedades físicas de la estimulación eléctrica tienen propiedades discriminativas que sirven como EC.

Ahora bien, con un procedimiento de condicionamiento de escape Lappuke, Schmitt y Karli (1984) presentaron estimulación aversiva en el hipotálamo medial para entrenar la discriminación de una frecuencia alta (50 Hz) y una baja (33 Hz). En su experimento, los sujetos tenían que presionar una palanca para interrumpir la presentación de la frecuencia alta o presionar la otra para la frecuencia baja. Luego, en las pruebas de generalización se varió la frecuencia o la intensidad mientras los demás parámetros permanecieron constantes. Cuando se compararon los

gradientes de generalización se observó que eran similares independientemente de si se varió la intensidad o la frecuencia.

3.3.3.3 *Intensidad de corriente*

Algunos estudios han indicado que los sujetos pueden discriminar entre intensidades de corriente cuando se estimula un área reforzante (Druhan et al., 1987a, 1987b, 1989; Homan & Kling, 1976). Entre ellos se encuentra el estudio de Druhan y colaboradores (1987b) donde un grupo de ratas con electrodos en VTA fue entrenado para discriminar dos intensidades: una intensidad alta que era reforzante para el sujeto (18-22 μA) y otra intensidad baja que era 10 μA menor que la intensidad alta (8-12 μA). Durante las pruebas de generalización se presentaron 4 pulsos eléctricos con intensidades intermedias a las de entrenamiento mientras los demás parámetros de estimulación permanecieron constantes. Los autores reportaron que el porcentaje de respuestas asociadas a la palanca de Intensidad Alta aumentó en función del aumento de intensidad de corriente.

Otra parte de los estudios donde se ha variado la intensidad de corriente de estimulación eléctrica ha intentado dissociar las propiedades discriminativas de las propiedades reforzantes comparando el umbral de detección y el umbral de reforzamiento. El umbral de detección es la intensidad de corriente más baja que un sujeto puede detectar mientras que el umbral de reforzamiento se refiere a la intensidad mínima capaz de mantener una conducta instrumental para obtener el estímulo (Valenstein, 1964). Cuando las intensidades de corriente de ambos umbrales se comparan, se ha documentado que los umbrales de reforzamiento son más altos que los umbrales de detección porque hay un rango de intensidades por debajo del valor de reforzamiento que pueden ser detectadas (Doty, 1969; Schaefer & Michael, 1985; Wheeling & Kornetsky, 1983).

Adicionalmente se ha evaluado si los fármacos que alteran el umbral de reforzamiento, también alteran el umbral de detección. Por ejemplo, se ha reportado que la anfetamina y morfina reducen el umbral de reforzamiento pues se requieren intensidades de corriente menores para mantener la autoestimulación (Wise, 1996). Sin embargo, estos fármacos no cambian los umbrales de detección (Schaefer &

Michael, 1985). Esta diferencia podría deberse a que los fármacos actúan sobre la motivación para trabajar por estimulación cerebral sin cambiar la capacidad del organismo para detectar si se ha presentado el estímulo (Schaefer & Michael, 1988). Asimismo, Kornetsky y Esposito (1981) reportaron que la administración de cocaína redujo el umbral de reforzamiento y a su vez incrementó el umbral de detección. En contraste con este resultado, Colpaert (1977) reportó que la cocaína decrementó los umbrales de detección de la estimulación.

Como se puede notar, los resultados de la administración de psicoestimulantes no son concluyentes pues algunos reportan que los umbrales de detección de la estimulación eléctrica aumentan, disminuyen o no ocasionan efecto alguno. Esta inconsistencia puede reflejar que las propiedades discriminativas de la estimulación eléctrica intracerebral en el MFB están mediadas por diferentes sustratos pues la estimulación de esta área activa una variedad de sistemas neuronales que potencialmente podrían servir como mediadores de señales de estimulación cerebral (Druhan, 1985). Además, otro factor que puede estar influyendo son las condiciones de entrenamiento empleadas pues en estas investigaciones se usaron distintos parámetros de estimulación (Druhan et al., 1987a). Por ejemplo, se ha reportado que la amfetamina reduce el umbral de detección de estimulación en VTA solo cuando la estimulación es presentada durante un periodo largo de tiempo (Druhan et al., 1987b).

Estos resultados indican que un estímulo interno con propiedades reforzantes puede actuar como estímulo discriminativo, sin embargo, hace falta verificar si el efecto subjetivo de la estimulación eléctrica depende del producto de la intensidad y la frecuencia tal como sucede con su efecto reforzante. Además, de acuerdo con los resultados descritos anteriormente, la administración de fármacos dopaminérgicos tiene un efecto diferencial sobre el efecto reforzante y el efecto discriminativo de la estimulación eléctrica intracerebral, por lo que es necesario evaluar el efecto de la apomorfina sobre la discriminación de variaciones de intensidad de corriente en el MFB.

4 MÉTODO

4.1 Justificación

Desde su descubrimiento la estimulación eléctrica intracerebral ha sido una técnica con gran influencia en las teorías de motivación y recompensa. Numerosos laboratorios en todo el mundo utilizan esta técnica para entender el procesamiento de información relacionada con la recompensa y se ha descrito ampliamente la anatomía, fisiología y farmacología relacionada con los mecanismos de recompensa. Así, estas investigaciones están comenzando a encontrar puntos en común sobre la necesidad de disociar componentes específicos en el procesamiento de la recompensa y su relación con el comportamiento (Panagis et al., 2022).

En este sentido, algunos investigadores se han basado en el enfoque psicofísico, investigando el vínculo entre las características físicas de un estímulo y los estados psicológicos internos de los organismos. Pese a ello, las propiedades perceptuales de la estimulación intracerebral siguen siendo un aspecto descuidado de este fenómeno (Stutz et al., 1969). Sin importar que se haya recalcado que la estimulación eléctrica de cualquier estructura cerebral proporciona una señal distintiva para el sujeto independientemente de cualquier otro efecto asociado con dicho estímulo (Doty, 1969; Nielson et al., 1962) pocos son los estudios que han evaluado la discriminación y generalización de señales de estimulación eléctrica intracerebral.

Por ello, para dar cuenta del potencial que tiene la estimulación eléctrica intracerebral en el estudio de la motivación y recompensa, es necesario dar una descripción fundamentada de cómo se integra el efecto subjetivo de la estimulación eléctrica intracerebral. Anteriormente se ha demostrado que cuando se utiliza la estimulación eléctrica como reforzador de una conducta instrumental la magnitud de la recompensa es una función del producto de la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008; Gallistel et al., 1991; Shizgal, 1997; Solomon et al., 2015). Así pues, hace falta verificar si las propiedades

discriminativas de la estimulación también dependen del producto de los parámetros de estimulación de intensidad y frecuencia.

Como se revisó anteriormente, es probable que las estimaciones del umbral de reforzamiento se distorsionen cuando las intensidades de los estímulos se presentan en un patrón en particular (Koob, 1977; Phillips & LePiane, 1986; Valenstein, 1964). Por lo tanto, es necesario evaluar el efecto del orden de presentación en las propiedades de estímulo discriminativo de la estimulación eléctrica intracerebral. Además, hace falta valorar el efecto de la administración de apomorfina en la discriminación de la estimulación eléctrica intracerebral pues sus propiedades de estímulo discriminativo también pueden ser útiles para determinar el papel de neurotransmisores específicos como la dopamina en la percepción del efecto subjetivo de la estimulación (Druhan et al., 1989).

4.2 Planteamiento del Problema General

¿Cómo influye la variación de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación en la discriminación de señales producidas por estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans?

4.3 Objetivos:

4.3.1 Objetivo General

Analizar el efecto de las variaciones de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación en la discriminación de señales producidas por estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans.

4.3.2 Objetivos específicos

- Evaluar la discriminación de señales de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans al variar la intensidad de estimulación.

- Evaluar la discriminación de señales de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans al variar la frecuencia de estimulación.
- Evaluar diferencias en la discriminación de intensidades de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en función de su orden de presentación (aleatorio, ascendente, descendente) en ratas macho Long Evans.
- Evaluar diferencias en la discriminación de frecuencias de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en función de su orden de presentación (aleatorio, ascendente, descendente) en ratas macho Long Evans.
- Evaluar diferencias en la discriminación de intensidades de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial en ratas macho Long Evans cuando se administra distintas dosis de apomorfina y de su vehículo.

4.4 Hipótesis:

4.4.1 Hipótesis general

Cambios **equivalentes** en la discriminación de señales de estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial son producidos por **variaciones proporcionales y equivalentes** en la intensidad de corriente o en la frecuencia de estimulación en ratas macho Long Evans.

4.4.2 Hipótesis de trabajo

- El orden ascendente de presentación de intensidades tendrá curvas de generalización con menores valores de Índice de discriminación-50 (ID_{50}), localización y pendiente en comparación con el orden descendente y aleatorio.
- El orden ascendente de presentación de frecuencias tendrá curvas de generalización con menores valores de ID_{50} , localización y pendiente en comparación con el orden descendente y aleatorio.

- Existe una relación positiva entre el ID_{50} de intensidades de corriente y el ID_{50} de frecuencias de estimulación.
- La administración de apomorfina desplazará hacia la izquierda las curvas de generalización de intensidades y disminuirá el valor de ID_{50} , localización y pendiente de manera dosis-dependiente.

4.5 Materiales y procedimientos

4.5.1 Sujetos

Se utilizaron siete ratas macho de la cepa Long Evans con un peso al inicio del experimento de 300-400 gramos. Los animales provenían del bioterio del Instituto de Fisiología Celular y fueron alojados de forma individual en jaulas de policarbonato y resguardados en el bioterio de la Facultad de Psicología. Los sujetos fueron alimentados con alimento estándar (Purina Rat Chow, Brentwood, MO), con acceso inicial libre a agua y alimento.

4.5.2 Aparatos

Se utilizaron cajas de condicionamiento operante, de dimensiones 28x22x28 cm (Lafayette Instruments Inc. Sagamore Parkway North, IN, USA). Cada caja cuenta con dos palancas retráctiles localizadas a 8 cm del piso; una válvula dispensadora de líquidos localizada en medio de ambas palancas, a 5 cm de cada una; dos luces estímulo (cada una a 7 cm por arriba de cada palanca), una luz general ubicada en la pared posterior y en la parte superior contralateral de la caja y un estimulador para Estimulación eléctrica intracerebral (PHM-152, MED Associates Inc., Fairfax, VT, USA). Un cable bipolar que pasa a través de un agujero en la parte superior de la caja de condicionamiento conecta el estimulador al electrodo. Las cajas fueron ubicadas en compartimentos que amortiguan el sonido. Las sesiones experimentales fueron controladas y reguladas por una interfase (MED Associates Inc., Fairfax, VT, USA) y una computadora con sistema Windows 98.

El registro del peso corporal se realizó con una báscula electrónica Ohaus™ (Ohaus Corporation, Pine Brook NJ, USA) con capacidad de 800 gramos. Para pesar el

fármaco se empleó una báscula analítica Sartorius™ Handy H110 (Sartorius AG, Göttingen, Alemania).

4.5.3 Fármaco

Se utilizó el fármaco apomorfina (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) que fue diluido en solución salina. Se administraron las siguientes dosis: 0.031, 0.056, 0.10 y 0.17 mg/kg veinte minutos antes de las pruebas de generalización. Todas las dosis se calcularon de acuerdo con el peso del sujeto y se administraron intraperitonealmente (ip) en un volumen de 1.0 ml/kg.

4.5.4 Procedimientos

En la Figura 4 se muestra un esquema del procedimiento general.

Figura 4

Esquema del procedimiento general



4.5.4.1 Cirugía estereotáxica

Se realizó una cirugía estereotáxica para implantar electrodos en el haz prosencefálico medial de los sujetos. La anestesia se indujo con una combinación de ketamina-xilazina (PISA, Cd. México, México) (50 y 5 mg/kg) y se mantuvo con

halotano (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). Antes de la cirugía se administró una dosis de 0.05 mg/kg de sulfato de atropina (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) vía subcutánea para prevenir secreciones bronquiales.

El electrodo se colocó en el haz prosencefálico medial a nivel del hipotálamo lateral utilizando las siguientes coordenadas estereotáxicas en relación a bregma: AP -2.8, L 1.7, DV -8.9 (Paxinos & Watson, 2007). El electrodo se aseguró con acrílico dental y cinco tornillos. Cuando terminó la cirugía, se administró penicilina vía intramuscular para prevenir infecciones. Previamente al entrenamiento en discriminación hubo un periodo de recuperación de siete días en el cual se monitoreó el peso de los sujetos y tuvieron acceso libre a agua y a alimento.

4.5.4.2 Determinación de las señales de Intensidad Alta e Intensidad Baja

Primero se determinó una señal de estimulación eléctrica con Intensidad Alta para cada rata. Para determinar esta señal, se conectó el electrodo de la rata a un estimulador por medio de un cable bipolar y se probaron señales de estimulación con distintas intensidades de corriente. La señal de Intensidad Alta fue 0.1 unidades logarítmicas por debajo de la intensidad que indujo un deterioro observable en el comportamiento, por ejemplo, respuestas motoras como contracciones de la cabeza o de la pata. A partir de la señal de Intensidad Alta se determinó la señal con Intensidad Baja (ambas señales estaban separadas por 0.6 unidades logarítmicas). Las señales de Intensidad Alta y Baja fueron determinadas individualmente para cada una de las ratas.

4.5.4.3 Moldeamiento

Antes de iniciar el entrenamiento en discriminación, las ratas fueron privadas de alimento hasta alcanzar el 85% de su peso corporal en alimentación libre. Después, en dos sesiones las ratas fueron entrenadas a presionar una palanca con un programa de reforzamiento de tiempo fijo. Como reforzador se utilizó 0.2 ml de una solución de sacarosa al 10%.

4.5.4.4 *Entrenamiento en Discriminación*

Se entrenó a los sujetos a discriminar entre las dos señales: una con Intensidad Alta y otra con Intensidad Baja, separadas entre sí 0.6 log. Ambas señales consistieron en trenes de estimulación de 0.5 segundos de duración con pulsos eléctricos de una duración de 0.1 milisegundos y una frecuencia de 200 Hz. Cada tren de estimulación marcó la presión a la palanca correcta y solo se requirió una presión para obtener el reforzador. La señal de intensidad Baja fue asociada con presiones a una de las dos palancas, mientras que la señal de Intensidad Alta fue asociada con la otra palanca. La relación Señal de Intensidad Alta-Palanca fue contrabalanceada entre ratas, pero se mantuvo constante para cada rata.

Cada sesión estuvo conformada por 100 ensayos y cada ensayo comenzó con las palancas retraídas, después la luz general y las dos luces sobre las palancas se encendieron y fueron seguidas por un tono de 2 segundos que terminó con la presentación de la señal de estimulación eléctrica; a partir de entonces las palancas salieron y el sujeto podía presionar cualquiera de las dos. Si la respuesta era correcta, las luces se apagaban y la conducta era reforzada con 0.2 ml de la solución de sacarosa. Hubo un intervalo de tiempo con una duración aleatoria de 2-8 segundos para separar los ensayos. En caso de que el sujeto no emitiera la respuesta correcta, la respuesta no era reforzada y comenzaba un nuevo ensayo.

Al término de cada sesión se evaluó el índice de Discriminación de las señales de Intensidad Alta e Intensidad Baja. Cuando se cumplieron los criterios de discriminación (índices de discriminación iguales o mayores a 0.8 para las condiciones de alta y baja intensidad durante al menos 5 sesiones consecutivas) comenzaron las pruebas de generalización.

4.5.4.5 *Pruebas de generalización*

En esta fase se evaluó la discriminación bajo distintas condiciones:

- a) Variaciones de Intensidad de corriente

Cada sesión de generalización consistió de 100 ensayos. En 40 ensayos seleccionados al azar se presentó la señal de Intensidad Alta y en otros 40 ensayos

seleccionados al azar, se presentó la señal de Intensidad Baja. En los 20 ensayos restantes, varió la intensidad de corriente de la señal de estimulación eléctrica. Se evaluaron 5 intensidades intermedias entre la señal de Baja Intensidad y la señal de Alta Intensidad (cada intensidad estuvo separada por 0.1 unidades logarítmicas entre sí). En estos 20 ensayos, la presión a cualquiera de las dos palancas fue reforzada.

Hubo seis sesiones de generalización donde se presentaron las intensidades en distinto orden: para dos sesiones las intensidades intermedias variaron aleatoriamente, en otras 2 sesiones variaron en orden ascendente y en las 2 sesiones restantes variarán en orden descendente.

La frecuencia de estimulación (200 Hz) se mantuvo constante para todos los parámetros de intensidad de corriente durante todas las sesiones. Entre las sesiones de generalización hubo al menos una sesión de entrenamiento en la que ambas señales debían alcanzar un índice de discriminación igual o mayor a 0.8.

b) Variaciones de Frecuencia de estimulación

Cada sesión de generalización de frecuencia estuvo constituida por 100 ensayos. En 40 ensayos seleccionados al azar se presentó la señal de Intensidad Alta, en otros 40 ensayos seleccionados al azar se presentó la señal de Intensidad Baja. En los 20 ensayos restantes, la frecuencia de la señal de estimulación eléctrica se varió. Se evaluaron 5 variaciones de frecuencias (en un rango de 62-200 Hz y que estaban separadas por 0.1 unidades logarítmicas). Durante las variaciones de frecuencia de estimulación, la intensidad alta permaneció constante. En estos 20 ensayos, la presión a cualquiera de las dos palancas fue reforzada.

Para dos sesiones de generalización las frecuencias variaron aleatoriamente, en 2 sesiones variaron en orden ascendente y en otras 2 variaron en orden descendente. Hubo al menos una sesión de entrenamiento entre las sesiones de generalización.

c) Administración de Apomorfina y variaciones de Intensidad de corriente

De forma aleatoria se administró el vehículo (solución salina) o apomorfina en dosis de 0.031, 0.056, 0.10 o 0.17 mg/kg 20 minutos antes de las pruebas de

generalización de intensidad de corriente. Las sesiones de generalización de intensidad de corriente fueron como se describió anteriormente.

4.5.4.6 *Histología*

Una vez que los sujetos completaron la fase experimental, se les administró una dosis letal de pentobarbital sódico. Posteriormente, fueron perfundidos con solución salina y formaldehído al 10%. Luego, los sujetos fueron decapitados y se removieron sus cerebros. Los cerebros se conservaron en una solución de formaldehído al 10% por al menos 7 días. Finalmente, se obtuvieron cortes coronales de 90 μm de grosor que fueron teñidos con azul de metileno. La verificación histológica fue determinada de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (2007).

4.6 **Análisis de los datos**

Los datos obtenidos en las diferentes fases experimentales fueron el índice de discriminación (ID) de cada condición. El ID fue calculado como el total de respuestas hacia la palanca correcta entre las respuestas totales emitidas en ambas palancas. Este índice toma valores de 0 a 1. Un ID equivalente a 0.50 para la señal de Intensidad Alta y para la señal de Intensidad Baja indicaría que no hay discriminación entre los dos estímulos. Cuando el ID equivale a 1, indica que hay una discriminación perfecta y un máximo control de la conducta por estímulos (Pierce & Cheney, 2017).

Para poder comparar los datos de Generalización de Intensidades y Frecuencias, las distintas variaciones de los parámetros de estimulación se transformaron utilizando la siguiente fórmula que permite calcular la carga eléctrica total del tren de estimulación (Gallistel, 1974; Konkle et al., 2001):

$$Q = N \cdot C \cdot d$$

donde:

Q= Carga eléctrica total del tren de estimulación (en nanocoulombs)

N= Número de pulsos en un tren de estimulación

C= Intensidad de corriente (en μA)

d= duración del pulso (en milisegundos)

Posteriormente, para graficar los datos de las pruebas de generalización, se ajustó una curva a los valores del ID correspondientes a las variaciones de intensidad de corriente (o frecuencia de estimulación). Para ello se utilizó el software GraphPad Prism versión 8 y la ecuación empleada por Velazquez-Martinez y colaboradores (2022):

$$(ID-ID_{\min}) / (ID_{\max}-ID_{\min}) = 1 / [1+\exp\{-Slp \times (\log_{10}(d)-Loc)\}]$$

donde:

d= Intensidad de corriente o frecuencia de estimulación

Loc= Valor del parámetro de localización. Este parámetro indica la ubicación de la curva dentro del rango de la carga eléctrica e informa sobre desplazamientos laterales hacia la derecha o hacia la izquierda.

ID= Índice de discriminación

ID_{min}= Índice de discriminación mínimo

ID_{max}= Índice de discriminación máximo

Slp= Parámetro de la pendiente que determina la inclinación de la elevación de la curva

Debido a que cada secuencia de presentación de las variaciones de intensidad de corriente (o frecuencia) se evaluó en dos sesiones, los parámetros de las curvas de ambas sesiones se promediaron (ID_{min}, ID_{max}, Slp y Loc) para poder obtener 1 sola curva por secuencia de presentación. Después se graficaron los parámetros de las curvas de tal manera que por sujeto se observaran las tres curvas.

Además, se calculó el Índice de Discriminación-50 (ID₅₀) que es la carga eléctrica que produce la mitad de la discriminación máxima. Esta medida se expresó como una fracción entre la máxima y la mínima carga eléctrica al tomar en cuenta la mínima intensidad (o frecuencia) como 0 y la máxima intensidad (o frecuencia) como 1. Para ello, se utilizó la ecuación empleada por Velazquez-Martinez y colaboradores (2022) en un estudio similar:

$$f(x) = ([ID_{\max}-ID_{\min}]/[1+\exp\{-Slp(\log_{10}[\times\{max_x-min_x\} + min_x]-Loc)\}]) + ID_{\min}$$

donde:

ID_{max} = Índice de discriminación máximo

ID_{min} = Índice de discriminación mínimo

Slp = Parámetro de la pendiente que determina la inclinación de la elevación de la curva

Loc = Valor del parámetro de localización

max_x = Máxima Carga eléctrica

min_x = Mínima Carga eléctrica

Para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre las distintas secuencias de las pruebas de generalización de intensidades, se realizó un ANOVA de medidas repetidas donde se comparó ID_{50} , pendiente y localización de las tres condiciones: aleatoria, ascendente y descendente. Posteriormente, se evaluó si había diferencias estadísticamente significativas entre las distintas secuencias de las pruebas de generalización de frecuencias mediante un ANOVA de medidas repetidas donde se comparó ID_{50} , pendiente y localización de las tres condiciones: aleatoria, ascendente y descendente.

Asimismo, se realizó una prueba T de student para muestras relacionadas para evaluar las diferencias entre las curvas de generalización de intensidades de corriente y frecuencias de estimulación. Se compararon el ID_{50} , la pendiente y la localización de ambas curvas.

Por último, se evaluaron las diferencias entre ID_{50} , pendiente y localización de las curvas de generalización de intensidades bajo las dosis de apomorfina y vehículo mediante una ANOVA de medidas repetidas. Todos los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 19.

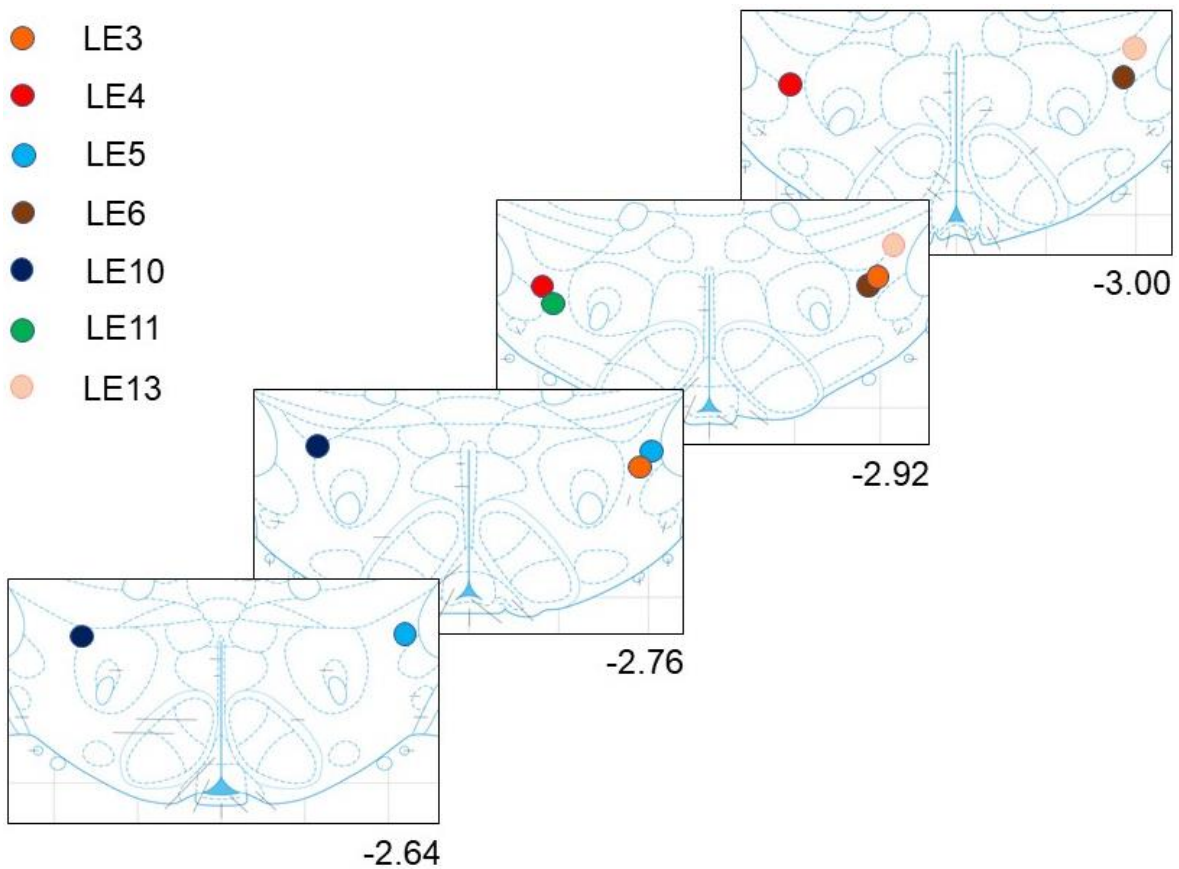
5 RESULTADOS

5.1 Histología

Como se muestra en la Figura 5, la punta del electrodo en todos los sujetos se encontró en el haz prosencefálico medial, en los planos coronales correspondientes a las figuras 55-58 del Atlas de Paxinos y Watson (2007).

Figura 5

Localización de los electrodos en cada sujeto



Nota. Cada sujeto fue implantado con un electrodo. En algunos sujetos el electrodo estuvo de lado izquierdo y en algunos otros, en el lado derecho. La distancia detrás de bregma se encuentra indicada en el extremo inferior derecho de cada plano.

5.2 Entrenamiento en Discriminación

En la Tabla 1 se muestran las intensidades utilizadas para el entrenamiento en discriminación de cada sujeto (n=7).

Tabla 1

Magnitud de las Señales de Intensidad Baja e Intensidad Alta para cada sujeto

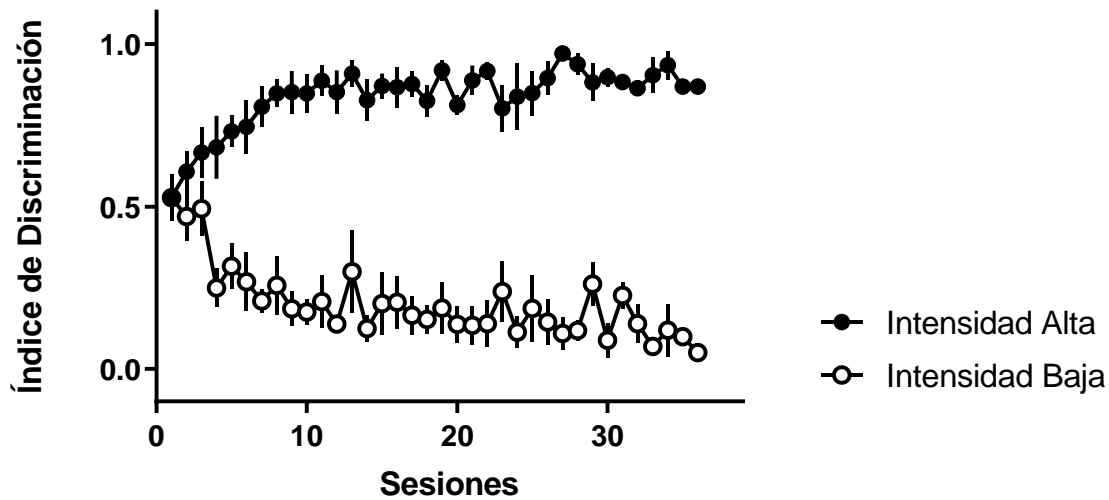
Sujeto	Intensidad Baja (μA)	Intensidad Alta (μA)
LE3	25	100
LE4	50	199
LE5	25	100
LE6	25	100
LE10	31	125
LE11	25	100
LE13	31	125

Nota. μA equivale a microamperios

Los sujetos fueron entrenados hasta que se alcanzó el criterio de discriminación que fue definido como índices de discriminación iguales o mayores a 0.8 para las condiciones de Alta y Baja intensidad durante al menos 5 sesiones consecutivas. En promedio, los sujetos requirieron 30 sesiones para cumplirlo (Fig. 6).

Figura 6

Índice de Discriminación de las señales de Intensidad Alta e Intensidad Baja durante el entrenamiento



Nota. Los datos están expresados como media \pm el error estándar de la media (EEM).

5.3 Pruebas de generalización

5.3.1 Variaciones de Intensidad de Corriente

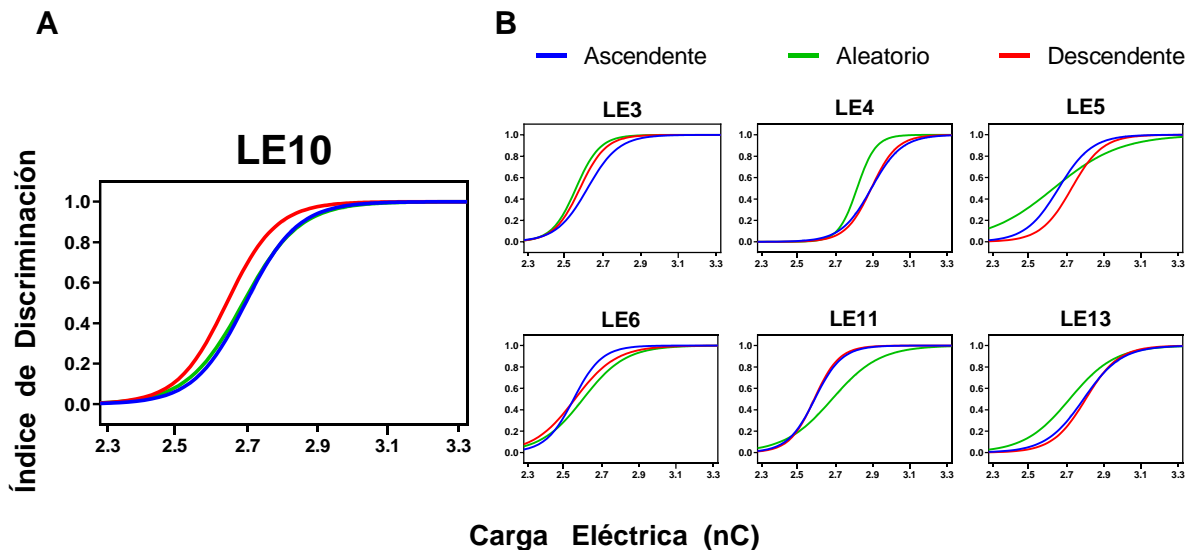
Debido a que se determinó una señal de Intensidad Alta para cada sujeto, los rangos de las variaciones de intensidad fueron diferentes entre los sujetos. Por ello, para poder graficar los resultados, se calculó la carga eléctrica (nC) y se expresó como logaritmo base 10 (Fig. 7). De manera general, en las gráficas de cada sujeto se observa que la señal de Intensidad Baja tuvo un índice de discriminación cercano a 0 y conforme iba aumentando la intensidad de corriente, aumentaba el índice de discriminación. Mientras que las señales que tenían intensidades cercanas a la señal con Intensidad más alta y la señal de Intensidad Alta tuvieron índices de discriminación de 1 (Fig. 7).

En cuanto a las curvas que representan los tres tipos de secuencias de intensidades de corriente, en el caso del sujeto LE10, la secuencia descendente tuvo un desplazamiento hacia la izquierda en comparación con las curvas ascendente y aleatoria que se traslaparon (Fig. 7A). En los sujetos LE3, LE4, LE5 y

LE13 se observa que la secuencia aleatoria tuvo un desplazamiento a la izquierda, mientras que los sujetos LE6 y LE11 las curvas ascendentes y descendentes tuvieron traslapes (Fig. 7B).

Figura 7

Índice de Discriminación de las tres secuencias de intensidades de corriente



Nota. Panel A: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y secuencia de presentación (aleatoria, ascendente o descendente). Los datos corresponden al sujeto LE10 y el eje de las abscisas está expresado logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC). Panel B: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y secuencia de presentación en cada sujeto. El eje de las abscisas está expresado como logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC).

Para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de las tres secuencias de intensidades de corriente, se compararon los siguientes tres parámetros de las curvas de generalización: ID₅₀, pendiente y localización. Se llevó a cabo un análisis de varianza de medidas repetidas para evaluar el efecto del orden de presentación (aleatorio, ascendente o descendente) en estos parámetros.

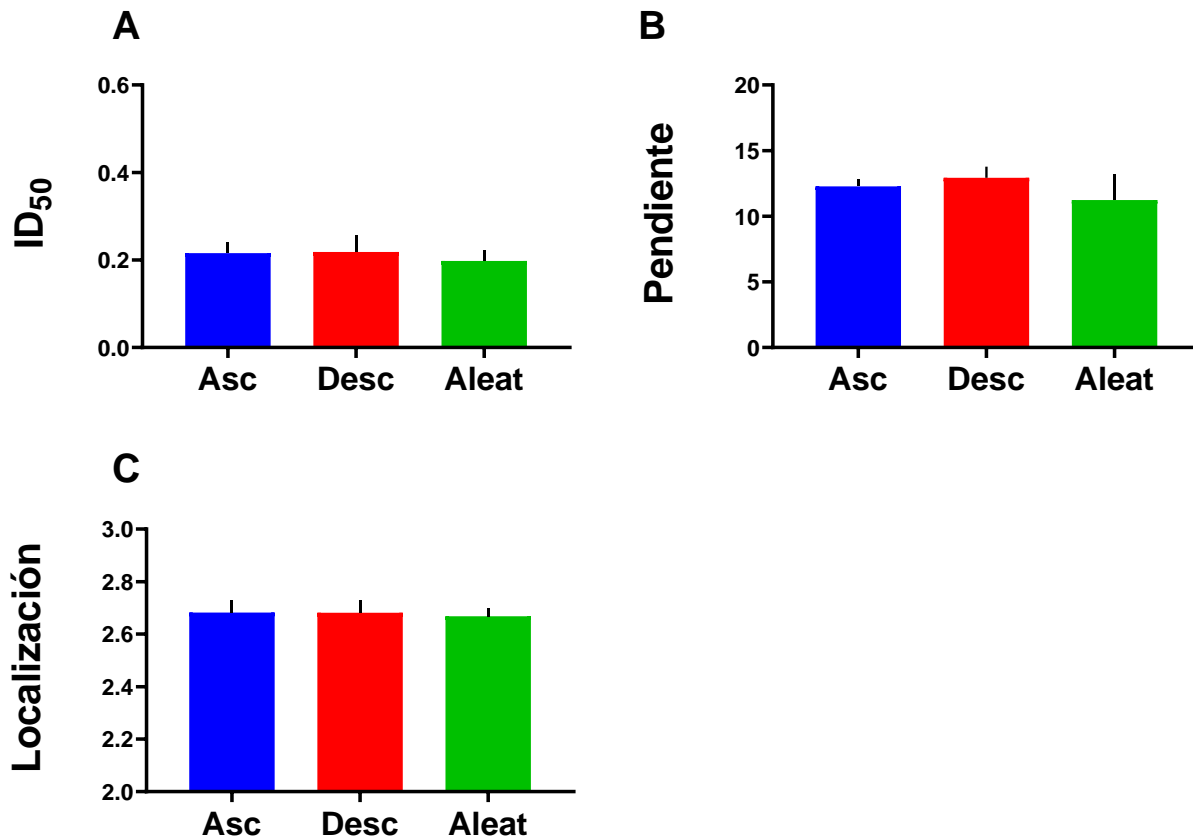
Respecto al ID_{50} de las tres curvas, con excepción de la secuencia descendente, los datos siguieron una distribución normal como lo indicó la prueba de Shapiro-Wilk ($p > .05$). Además, de acuerdo con la prueba de esfericidad de Mauchly, el supuesto de esfericidad se cumplió ($\chi^2(2) = 2.52, p > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de intensidad de corriente no tuvo un efecto significativo en el ID_{50} de las curvas de generalización ($F_{[2,12]} = 0.25, p > 0.05, \eta^2_p = 0.04$) (Fig. 8A). El ID_{50} de la secuencia aleatoria ($M = 0.19, DE = 0.06$), la secuencia ascendente ($M = 0.21, DE = 0.06$) y la secuencia descendente ($M = 0.21, DE = 0.09$) tuvieron valores similares.

En cuanto a las pendientes de las curvas, estas tuvieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > .05$). Además, de acuerdo con la prueba de esfericidad de Mauchly, el supuesto de esfericidad se cumplió ($\chi^2(2) = 3.86, p > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de intensidad de corriente no tuvo un efecto significativo en la pendiente de las curvas de generalización ($F_{[2,12]} = 0.61, p > 0.05, \eta^2_p = 0.09$) (Fig. 8B). La secuencia aleatoria ($M = 11.23, DE = 5.12$), ascendente ($M = 12.27, DE = 1.37$) y descendente ($M = 12.92, DE = 2.23$) tuvieron pendientes similares.

Sobre la localización de las curvas, de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk los datos de las tres secuencias de intensidad de corriente siguieron una distribución normal ($p > .05$). Asimismo, el supuesto de esfericidad se cumplió como lo señala la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(2) = 2.59, > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de intensidad de corriente no tuvo un efecto significativo en la localización de las curvas de generalización ($F_{[2,12]} = 0.24, p > 0.05, \eta^2_p = 0.03$) (Fig. 8C). La secuencia aleatoria ($M = 2.66, DE = 0.08$), ascendente ($M = 2.68, DE = 0.12$) y descendente ($M = 2.68, DE = 0.12$) tuvieron localizaciones con valores similares.

Figura 8

Parámetros de las curvas de generalización de intensidades de corriente



Nota. Los datos están expresados como media \pm el error estándar de la media (EEM). Asc=Secuencia Ascendente, Desc=Secuencia Descendente, Aleat= Secuencia Aleatoria.

5.3.2 Variaciones de Frecuencia de Estimulación

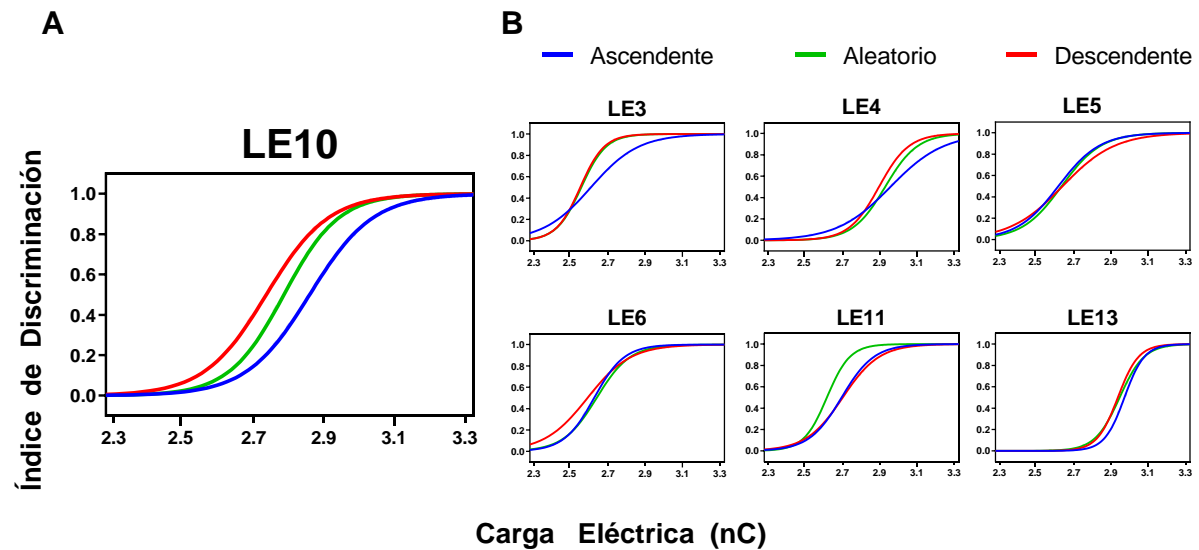
Para poder graficar los resultados, se calculó la carga eléctrica (nC) y se expresó como logaritmo base 10 (Fig. 7) (Fig. 9). Esto se debe a que, aunque se utilizó el mismo rango de variaciones de frecuencia (62-200 Hz), la señal de Intensidad Alta difería entre sujetos por lo que la carga eléctrica también variaba entre ellos. Sin importar el sujeto o el orden de presentación, todas las curvas de generalización siguieron el mismo patrón: la señal de Intensidad Baja y las frecuencias con cargas eléctricas similares a ella tuvieron índices de discriminación cercanos a 0, frecuencias intermedias tuvieron índices de discriminación

intermedios y las frecuencias cercanas a la señal de Intensidad Alta tuvieron índices de discriminación de 1.

Sobre las secuencias de las variaciones de frecuencias, en el caso del sujeto LE10, la curva de generalización de la curva descendente tuvo un desplazamiento a la izquierda, mientras que la curva de la secuencia ascendente tuvo un desplazamiento a la derecha (Fig. 9A). En el caso de los sujetos LE5, LE6 y LE13 los tres órdenes de presentación tuvieron curvas de generalización que se traslaparon. En los sujetos LE3 y LE4 la secuencia ascendente tuvo desplazamientos hacia la derecha en comparación con el orden aleatorio y descendente. Por último, sólo en el sujeto LE11 la secuencia aleatoria tuvo un desplazamiento hacia la izquierda (Fig. 9B).

Figura 9

Índice de Discriminación de las tres secuencias de frecuencias de estimulación



Nota. Panel A: Índice de Discriminación como función de variaciones en la frecuencia de estimulación y secuencia de presentación (aleatoria, ascendente y descendente). Los datos corresponden al sujeto LE10 y el eje de las abscisas está expresado logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC). Panel B: Índice de Discriminación como función de variaciones en la frecuencia de estimulación y secuencia de presentación en cada sujeto. El eje de las abscisas está expresado como logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC).

Para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de las secuencias de presentación de frecuencias, se compararon tres parámetros de las curvas: ID_{50} , pendiente y localización. Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas con el objetivo de analizar el efecto del orden de presentación (aleatorio, ascendente o descendente) en estos parámetros.

En cuanto al ID_{50} de las tres variaciones de frecuencias (aleatoria, ascendente o descendente), los datos siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). También se cumplió el supuesto de esfericidad como lo indica la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(2) = 0.11$, $p > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de frecuencia no tuvo un efecto significativo en el ID_{50} de las curvas ($F_{[2,12]} = 2.41$, $p > 0.05$, $\eta_p^2 = 0.28$) (Fig. 10A). Cabe destacar que, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el ID_{50} de las secuencias utilizadas, se observó una diferencia entre ellas pues la secuencia descendente tuvo el ID_{50} más bajo ($M = 0.28$, $DE = 0.15$), seguido de la secuencia aleatoria ($M = 0.30$, $DE = 0.13$) y por último la secuencia ascendente ($M = 0.34$, $DE = 0.16$).

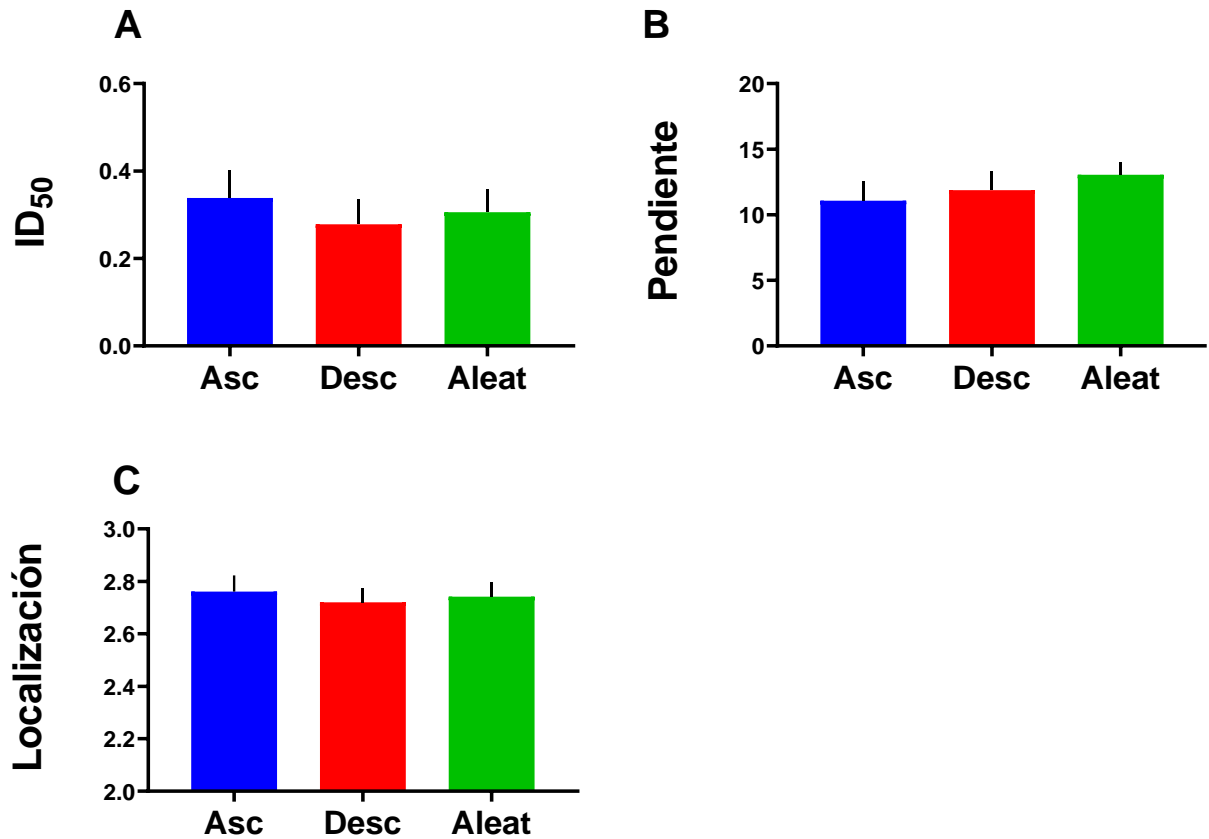
Acerca de las pendientes de las secuencias, las tres siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Asimismo, se cumplió el supuesto de esfericidad como lo indica la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(2) = 0.92$, $p > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de frecuencia no tuvo un efecto significativo en la pendiente de las curvas ($F_{[2,12]} = 1.04$, $p > 0.05$, $\eta_p^2 = 0.14$) (Fig. 10B). La secuencia ascendente ($M = 11.07$, $DE = 3.88$) y descendente ($M = 11.88$, $DE = 3.79$) tuvieron pendientes similares mientras que la secuencia aleatoria tuvo una pendiente mayor ($M = 13.04$, $DE = 2.47$).

Respecto a la localización de las curvas, con excepción de la secuencia aleatoria, los datos siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Además, se cumplió el supuesto de esfericidad como lo indica la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(2) = 0.44$, $p > 0.05$). El tipo de secuencia de las variaciones de frecuencia no tuvo un efecto significativo en la localización de las curvas ($F_{[2,12]} = 2.22$, $p > 0.05$, $\eta_p^2 = 0.27$) (Fig. 10C). Los valores

de la localización de la secuencia ascendente ($M= 2.76$, $DE= 0.16$), descendente ($M= 2.72$, $DE= 0.14$) y aleatoria ($M= 2.74$, $DE= 0.14$) fueron similares.

Figura 10

Parámetros de las curvas de generalización de Frecuencias de estimulación



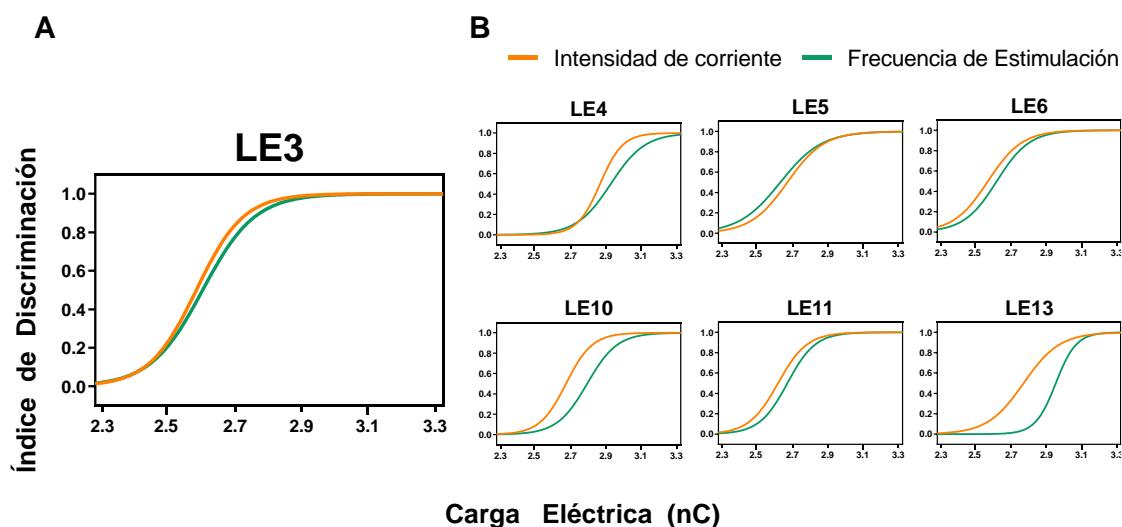
Nota. Los datos están expresados como media \pm el error estándar de la media (EEM). Asc=Secuencia Ascendente, Desc=Secuencia Descendente, Aleat= Secuencia Aleatoria.

5.3.3 Comparaciones entre Intensidad de Corriente y Frecuencia de Estimulación

Debido a que no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre las tres presentaciones de variaciones de intensidad y de frecuencia, las tres presentaciones de cada parámetro de estimulación se promediaron para poder obtener una curva de generalización de intensidad de corriente y otra curva de frecuencia de estimulación. Como se observa en la Figura 11, en la mayoría de los sujetos (LE3, LE4, LE5, LE6 y LE11) las curvas de generalización de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación se traslaparon. En otras palabras, independientemente de si se varió la intensidad de corriente o la frecuencia de estimulación el índice de discriminación fue una función de la carga eléctrica. Sólo en los sujetos LE10 y LE13 se observaron desplazamientos hacia la derecha de la curva de generalización de frecuencias de estimulación (Fig. 11B).

Figura 11

Índice de Discriminación de variaciones de Intensidad de corriente y Frecuencia de Estimulación



Nota. Panel A: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y frecuencia de estimulación. Los datos corresponden al sujeto LE3 y el eje de las abscisas está expresado logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC). Panel B: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y frecuencia de estimulación en cada sujeto. El eje de las abscisas está expresado como logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC).

Asimismo, se calculó el ID_{50} , pendiente y localización de la intensidad de corriente y de la frecuencia de estimulación y se realizó una prueba T para muestras relacionadas para determinar si había diferencias entre el ID_{50} , pendiente y localización de ambos parámetros de estimulación.

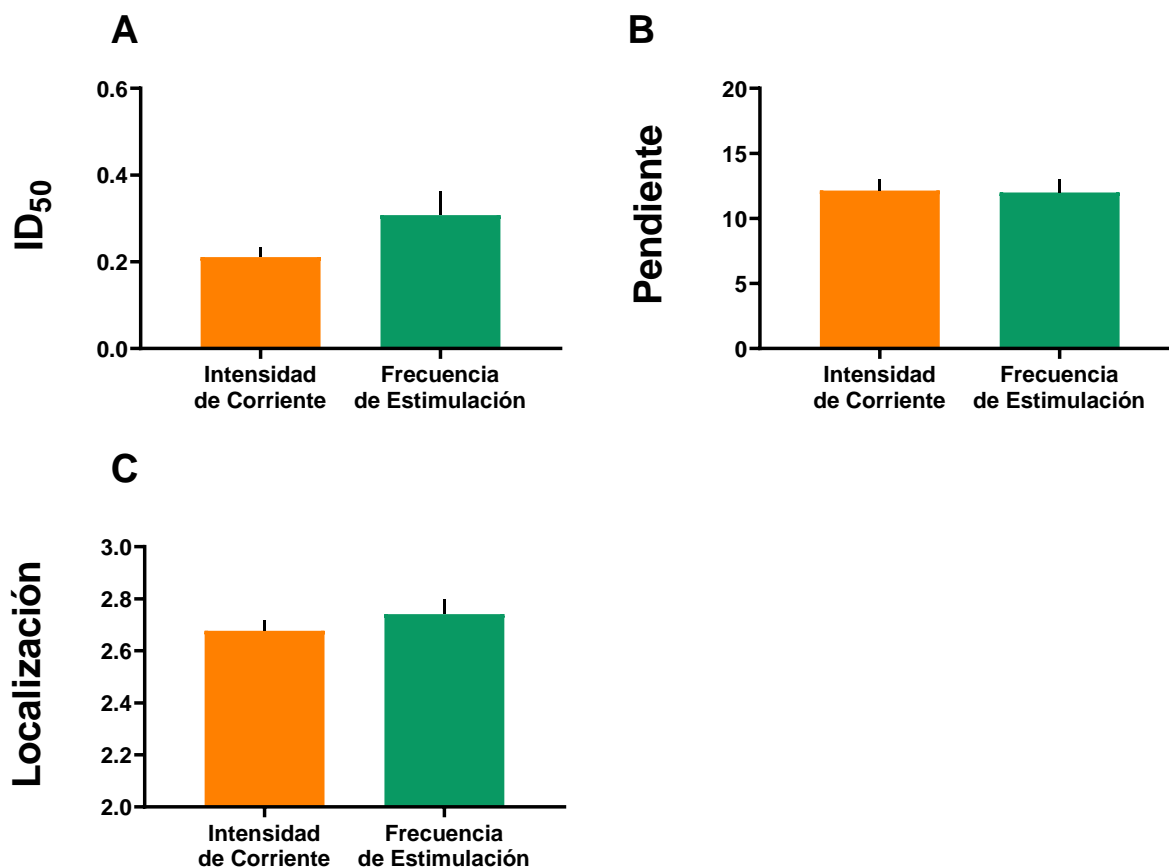
Respecto al ID_{50} , la diferencia entre las medias de ambas condiciones tuvo una distribución normal como lo indica la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). El ID_{50} de las variaciones de frecuencia de estimulación fue mayor ($M= 0.30$, $DE= 0.14$) que el de las variaciones de intensidad de corriente ($M= 0.21$, $DE= 0.06$) (Fig. 12A). Sin embargo, esta diferencia de 0.09, 95% CI [-0.01, 0.20] no fue estadísticamente significativa ($t(6) = 2.14$, $p > 0.05$, $d= 0.81$).

En cuanto a la pendiente de las curvas de generalización de intensidades y frecuencias, la diferencia entre sus medias siguió una distribución normal como lo indica la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Las pendientes de la curva de intensidad de corriente ($M = 12.14$, $DE = 2.34$) y de frecuencia de estimulación ($M= 11.99$, $DE= 2.73$) tuvieron valores similares (Fig. 12B). La diferencia entre las medias de ambas pendientes tuvo un valor de 0.14, 95% CI [-3.42, 3.71] y no fue estadísticamente significativa ($t(6) = 0.10$, $p > 0.05$, $d= 0.03$).

Sobre la localización de ambas curvas de generalización, la diferencia entre las medias cumplió con el supuesto de normalidad como lo señala la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). La localización de la curva de intensidad de corriente ($M= 2.74$, $DE= 0.14$) y de frecuencia de estimulación ($M= 2.67$, $DE= 0.10$) tuvieron valores similares (Fig. 12C). La diferencia entre sus medias fue de 0.06, 95% CI [-0.002, 0.129] y no fue estadísticamente significativa ($t(6) = 2.37$, $p > 0.05$, $d= 0.89$).

Figura 12

Parámetros de las curvas de generalización de Intensidad de corriente y Frecuencia de Estimulación



Nota. Los datos están expresados como media \pm el error estándar de la media (EEM).

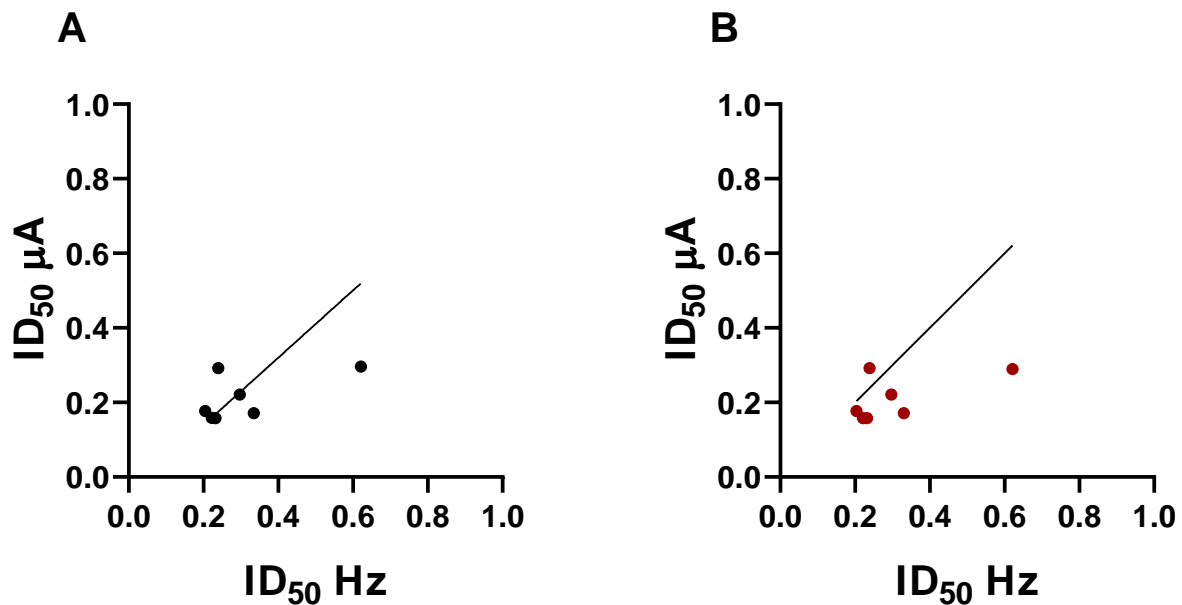
Además de comparar los parámetros de las curvas de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación, se realizó un análisis de regresión lineal del ID₅₀ de frecuencias y del ID₅₀ de intensidades. Las variaciones de frecuencia predijeron de forma estadísticamente significativa las variaciones de intensidad, $F_{[1,5]}= 41.15$, $p < 0.001$, $R^2=.85$ (Fig. 13A).

Asimismo, suponiendo que cambios proporcionales e iguales en la intensidad de corriente o en la frecuencia de estimulación tuvieran un efecto equivalente en la discriminación de señales de estimulación eléctrica intracerebral y por lo tanto la

regresión lineal fuera perfecta y tuviera una pendiente con un valor de 1, se calculó la distancia de cada uno de los puntos con respecto a esta línea de regresión. Como se observa en la figura 13B, para 5 sujetos esta relación se cumple: cambios proporcionales en intensidad o en frecuencia tienen efectos equivalentes en el ID_{50} . Sin embargo, para dos sujetos se requirieron cambios de mayor magnitud en la frecuencia de estimulación para compensar los cambios en la intensidad de corriente.

Figura 13

Relación del ID_{50} después de variaciones de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación.



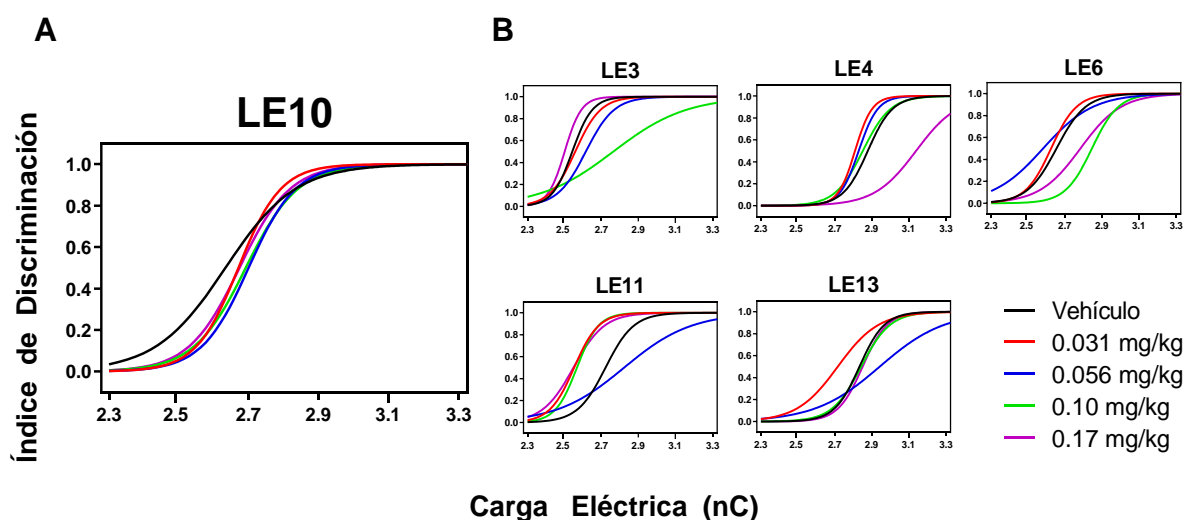
Nota. Panel A: Índice de Discriminación 50 como función de variaciones en la intensidad de corriente o en la frecuencia de estimulación. Panel B: Comparación del Índice de Discriminación 50 como función de variaciones en la intensidad de corriente o la frecuencia de estimulación si la equivalencia fuera perfecta.

5.3.4 Variaciones de Intensidad de Corriente después de la administración de Apomorfina

A diferencia de las fases anteriores de esta investigación, uno de los sujetos no pudo completar esta parte del experimento ($n=6$). Después de la administración de apomorfina o vehículo, los sujetos fueron sometidos a pruebas de generalización de intensidades de corriente. Debido a que el orden de presentación de las intensidades no afectó su discriminación, las distintas intensidades se presentaron en orden aleatorio. Como se puede observar en la Figura 14A, en el sujeto LE10 la administración de todas las dosis de apomorfina desplazó las curvas de generalización hacia la derecha. En los demás sujetos (Fig. 14B), la administración de 0.031 mg/kg de apomorfina desplazó la curva de generalización hacia la izquierda. La dosis más alta de apomorfina (0.17 mg/kg) desplazó la curva hacia la izquierda en los sujetos LE3, LE11 y hacia la derecha en los sujetos LE4 y LE6.

Figura 14

Índice de Discriminación de las variaciones de Intensidad de corriente después de la administración de Apomorfina



Nota. Panel A: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y administración de apomorfina. Los datos corresponden al sujeto LE10 y el eje de las abscisas está expresado logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC). Panel B: Índice de Discriminación como función de variaciones en la intensidad de corriente y secuencia de presentación en cada sujeto. El eje de las abscisas está expresado como logaritmo base 10 de la carga eléctrica en nanocoulombs (nC).

Posteriormente, se realizó un análisis de varianza de Medidas Repetidas con el objetivo de analizar el efecto de la administración de apomorfina en los tres parámetros de las curvas de generalización de intensidades de corriente (ID_{50} , pendiente y localización).

En cuanto al ID_{50} , los datos siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Además, cumplieron el supuesto de esfericidad como lo indicó la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(9) = 12.95$, $p > 0.05$). No se encontró un efecto significativo de la administración de apomorfina en el ID_{50} ($F_{[4,20]} = 1.09$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.18$) (Fig. 15A). Sin embargo, en comparación con la administración del vehículo ($M = 0.24$, $DE = 0.11$), el ID_{50} disminuyó con la dosis de 0.031 mg/kg ($M = 0.16$, $DE = 0.05$), y aumentó con las dosis de 0.056 mg/kg ($M = 0.31$, $DE = 0.20$), 0.10 mg/kg ($M = 0.32$, $DE = 0.18$) y 0.17 mg/kg de apomorfina ($M = 0.31$, $DE = 0.20$).

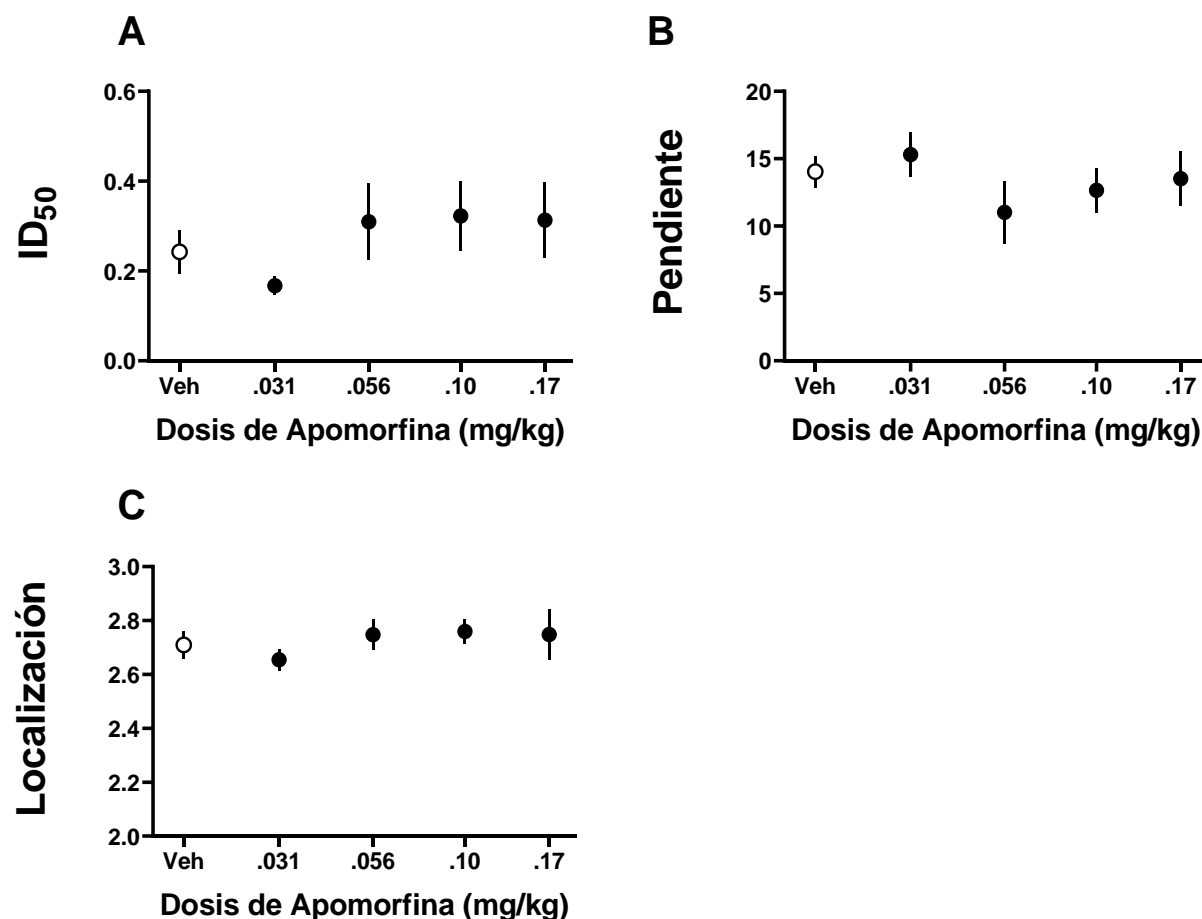
Las pendientes de las curvas de generalización siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Asimismo, los datos cumplieron el supuesto de esfericidad de acuerdo con la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(9) = 9.68$, $p > 0.05$). No se encontró un efecto significativo de la administración de apomorfina en las pendientes de las curvas de generalización ($F_{[4,20]} = 0.73$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.12$) (Fig. 15B). Las pendientes de las curvas de generalización bajo la administración de vehículo ($M = 14.03$, $DE = 2.84$) y la dosis de 0.17 mg/kg de apomorfina tuvieron valores similares ($M = 13.51$, $DE = 4.92$). En comparación con la administración del vehículo, la pendiente de la curva bajo la dosis de 0.031 mg/kg aumentó ($M = 15.29$, $DE = 4.08$), mientras que la pendiente disminuyó cuando se administraron las dosis de 0.056 mg/kg ($M = 11.02$, $DE = 5.69$) y 0.10 mg/kg ($M = 12.65$, $DE = 4.05$).

Referente a la localización de las curvas de generalización, los datos siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). También, los datos cumplieron el supuesto de esfericidad de acuerdo con la prueba de esfericidad de Mauchly ($\chi^2(9) = 12.14$, $p > 0.05$). No se encontró un efecto significativo de la administración de apomorfina en la localización de las curvas de

generalización ($F_{[4,20]} = 1.06$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.17$) (Fig. 15C). La localización de las curvas de generalización bajo la administración de vehículo ($M = 2.71$, $DE = 0.12$) y las dosis de apomorfina de 0.056 mg/kg ($M = 2.75$, $DE = 0.14$), 0.10 mg/kg ($M = 2.76$, $DE = 0.11$) y 0.17 mg/kg ($M = 2.75$, $DE = 0.23$) tuvieron valores similares. La localización sólo disminuyó ligeramente cuando se administró la dosis de 0.031 mg/kg ($M = 2.65$, $DE = 0.09$).

Figura 15

Parámetros de las curvas de generalización de Intensidad de corriente después de la administración de Apomorfina



Nota. Los datos están expresados como media \pm el error estándar de la media (EEM).

6 DISCUSIÓN

En el presente estudio se entrenó a un grupo de ratas a discriminar dos señales de estimulación eléctrica intracerebral que diferían en la intensidad de corriente. Los sujetos fueron capaces de discriminar una señal con Alta Intensidad de una señal con Baja Intensidad. Estos resultados apoyan la idea de que la estimulación eléctrica intracerebral de una estructura cerebral puede ejercer control sobre la conducta de la misma manera en la que lo hace un estímulo exteroceptivo (Ellen & Powell, 1966).

Variaciones de intensidad de corriente

Durante las pruebas de generalización de intensidades de corriente, el índice de discriminación fue una función de la intensidad de corriente pues cuando se presentaron intensidades de corriente con una carga eléctrica similar a la señal de Baja intensidad los sujetos generalizaron su respuesta hacia el estado interoceptivo producido por la señal de Baja intensidad. A su vez, señales de estimulación con una carga eléctrica intermedia entre las intensidades usadas en el entrenamiento, tuvieron índices de discriminación intermedios. Por otra parte, cuando se evaluaron señales con cargas eléctricas similares a la señal con Alta intensidad, el índice de discriminación fue similar al producido por la señal con Alta Intensidad. Estos resultados concuerdan con trabajos anteriores donde se ha reportado un gradiente de generalización de intensidades de corriente en el hipotálamo lateral (Bass, 1974; Homan & Kling, 1976; Kornetsky & Esposito, 1981; Schaefer & Michael, 1985, 1988, 1989, 1992; Stutz et al., 1978; Wheeling & Kornetsky, 1983) y en VTA (Druhan et al., 1987b, 1987a, 1989).

Respecto al efecto del orden de presentación de distintas intensidades de corriente, al evaluar el ID_{50} , la pendiente y la localización de las curvas de generalización no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros. Estos resultados señalan que el orden de presentación de trenes de estimulación con distintas intensidades de corriente no influye en su efecto discriminativo.

En contraste, se ha reportado que el orden de presentación sí influye en el efecto reforzante de la estimulación intracerebral pues disminuciones o aumentos de la intensidad de corriente pueden dar efectos de contraste negativo o positivo (Fibiger & Phillips, 1981; Panksepp & Trowill, 1970; Trowill et al., 1969; Valenstein, 1964). Particularmente, en el estudio de Koob (1977) se comparó el efecto de secuencias ascendentes, descendentes y aleatorias de distintas intensidades y se reportó que sólo hubo un cambio significativo en la tasa de respuesta de series ascendentes pues se presentaron tasas de estimulación intracerebral significativamente más altas que en series descendentes o aleatorias. Cabe resaltar que las diferencias en la tasa de respuesta solo se encontraron en las intensidades intermedias. En otro estudio, además de reportar contraste positivo en series ascendentes, se reportó contraste negativo pues la presentación descendente de intensidades de corriente fue acompañada por tasas de respuesta más bajas que las observadas en variaciones aleatorias (Phillips & LePiane, 1986).

Variaciones de Frecuencia de Estimulación

Durante las pruebas de generalización en las que se varió la frecuencia de estimulación, el índice de discriminación fue dependiente de la frecuencia. Cuando se presentaron frecuencias bajas, los sujetos tendieron a presionar la palanca asociada con la Intensidad Baja. En cambio, con frecuencias altas los sujetos presionaron la palanca asociada a la Intensidad Alta. Por su parte, con frecuencias intermedias los sujetos presionaron ambas palancas y, por lo tanto, el índice de discriminación tuvo valores intermedios. Estos resultados son consistentes con investigaciones donde se ha evaluado el gradiente de generalización de frecuencias en el hipotálamo lateral utilizando un paradigma de evitación de choque (Beyra & de Witte, 1975; Colpaert et al., 1982; de Witte, 1982) o con técnicas de condicionamiento operante (Wheeling & Kornetsky, 1983).

Cuando se comparó el efecto del orden de presentación de distintas frecuencias de estimulación, no se encontraron diferencias en los parámetros ID_{50} , pendiente y localización de las curvas de generalización. Esto indica que el orden

de presentación de una serie de frecuencias de estimulación, no modifica el gradiente de generalización. En el caso del umbral de reforzamiento, cuando se presentan series ascendentes o descendentes de frecuencias de estimulación, se ha reportado efectos de contraste negativo en la secuencia descendente (Edmonds & Gallistel, 1974; Gallistel & Karras, 1984).

Comparaciones entre Intensidad de Corriente y Frecuencia de Estimulación

Debido a que no se encontraron diferencias significativas al variar el orden de presentación de intensidades y de frecuencias, se compararon los gradientes de generalización de intensidades y frecuencias de estimulación. Al analizar el ID_{50} , la pendiente y la localización de las curvas de generalización de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación, no se encontraron diferencias entre estos parámetros de estimulación. Además, de acuerdo con el análisis de regresión lineal se encontró una relación lineal entre ambos parámetros de estimulación eléctrica. Por lo tanto, los resultados de este trabajo indican que las dos variaciones son equivalentes: cambios proporcionales e iguales en la intensidad de corriente o en la frecuencia de estimulación producen efectos equivalentes en la discriminación de señales de estimulación eléctrica intracerebral.

De manera similar, de acuerdo con el modelo del contador (Gallistel, 1974, 1978; Gallistel et al., 1991; Solomon et al., 2015) se ha descrito la misma relación para los efectos de recompensa por estimulación eléctrica intracerebral: la magnitud de la recompensa de un tren de estimulación con cierta duración está determinada por la carga total del tren de estimulación, es decir, por el producto de la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación. Por ejemplo, no importa si pocos axones se activan rápidamente (cuando se usa estimulación con baja intensidad de corriente y alta frecuencia) o, proporcionalmente, muchos axones se activan lentamente (cuando se utiliza estimulación con alta intensidad de corriente y baja frecuencia). Siempre que la tasa neta del potencial de acción en el sitio de integración sea constante, se produce el mismo efecto subjetivo de recompensa (Gallistel & Leon, 1991).

Sin embargo, se debe de considerar que esta relación no se cumplió para dos sujetos pues se requirieron variaciones mayores en la frecuencia de estimulación para compensar las variaciones en la intensidad de corriente. Estos resultados podrían explicarse por la saturación en el efecto de recompensa que se observa al incrementar la frecuencia de estimulación más allá de 200 Hz (Gallistel & Leon, 1991). Particularmente Gallistel y colaboradores (1991) diseñaron un experimento para saber cuáles son los rangos de frecuencias en los que el efecto de recompensa se satura, es decir, cuáles son las frecuencias de estimulación que, aunque aumenten, no tienen un efecto sobre la magnitud experimentada de la recompensa. Para ello utilizaron un paradigma de elección entre dos palancas que entregaban trenes de estimulación con distinta magnitud: la estimulación A que variaba de intensidad durante la sesión y la estimulación S que variaba de frecuencia entre sesiones. Los autores compararon el punto de igualdad de preferencia entre ambas recompensas y reportaron que aumentos en la intensidad de corriente A eran necesarios para mantener la igualdad de preferencia cuando se aumentaba la frecuencia de la estimulación S en un rango de 126-200 Hz. Sin embargo, cuando la estimulación S incrementaba más allá de 200 Hz, la estimulación no tenía efecto en la intensidad de corriente requerida en la palanca A, lo que indica que estos aumentos en la frecuencia del pulso no aumentaban más la magnitud experimentada de la recompensa S. Además, cabe resaltar que la frecuencia a la que se satura el efecto de recompensa es dependiente de la intensidad del tren de estimulación pues al incrementar la intensidad de corriente, se reduce la frecuencia de saturación. Por lo tanto, Gallistel y colaboradores (1991) señalaron que: "Cuando el efecto de la frecuencia de estimulación sobre la magnitud de la recompensa se satura, la relación recíproca entre la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación en trenes con igual eficacia en la recompensa ya no se mantiene. Los aumentos de intensidad corriente ya no se compensan con disminuciones recíprocas en la frecuencia de estimulación requerida y viceversa. (p. 910)". Siguiendo estos resultados y considerando que en las pruebas de generalización de frecuencias se utilizaron frecuencias de 200 Hz, es posible que en estos dos sujetos la frecuencia que produce el efecto de discriminación se haya saturado, es

decir que aumentos en la frecuencia ya no produjeron aumentos en las propiedades discriminativas del tren de estimulación.

Otra posibilidad respecto a la falta de equivalencia en intensidades y frecuencias en estos dos sujetos puede ser explicada mediante el fenómeno de ensombrecimiento que hace referencia a la interferencia en la discriminación de un estímulo debido a la presencia simultánea de otro estímulo que es más saliente (Urcuioli, 2005). De esta manera, se ha planteado que cuando en el entrenamiento en discriminación de trenes de estimulación eléctrica se utilizan estímulos que difieren en su intensidad, el sujeto podría seleccionar información relacionada con la sumación espacial como la dimensión más saliente del estímulo (Lappuke et al., 1984). Así, cuando se evalúa la generalización de frecuencias esta dimensión del estímulo podría ser ensombrecida por la intensidad de corriente

Sobre la carga eléctrica del tren de estimulación, en experimentos de autoestimulación eléctrica intracerebral del MFB, cuando se utilizan trenes de estimulación con una duración de 0.5 segundos, se ha calculado que la carga eléctrica necesaria para alcanzar el umbral de reforzamiento es alrededor de $1 \mu\text{C}$ (Konkle et al., 2001). En particular, en el estudio de Gallistel (1978) se utilizó el paradigma del laberinto recto para evaluar el umbral de reforzamiento. En este experimento, la frecuencia de estimulación se mantuvo constante a 100 Hz, la duración del pulso fue de 0.1 milisegundos y se varió la duración del tren en cada sesión. Para cada duración del tren, se calculó la intensidad de corriente requerida para mantener la mitad de la máxima velocidad de correr (el umbral de reforzamiento) y con base en esto, se calculó la carga eléctrica requerida. Para trenes de estimulación con una duración de 500 milisegundos se requieren cargas de $1 \mu\text{C}$.

En el presente trabajo, para el efecto discriminativo de la estimulación eléctrica en el MFB, la carga eléctrica necesaria para alcanzar el ID_{50} (la carga eléctrica necesaria que produce la mitad de la discriminación máxima) tuvo valores de $M= 0.46 \mu\text{C}$ para intensidades de corriente y $M=0.55 \mu\text{C}$ para frecuencias de estimulación. Estos valores del ID_{50} son consistentes con investigaciones anteriores

donde se ha señalado que los umbrales de reforzamiento son más altos que los umbrales de detección (Schaefer & Michael, 1985; Wheeling & Kornetsky, 1983). Esto se debe a que existe un rango de intensidades por debajo de aquellas que son reforzantes que pueden ser detectadas por el sujeto (Doty, 1969).

Variaciones de Intensidad de Corriente después de la administración de Apomorfina

Anteriormente se ha planteado que si las propiedades reforzantes y discriminativas de la estimulación eléctrica están relacionadas deberían de tener un sustrato en común y ser afectadas de manera similar cuando se administra un fármaco (Druhan, 1985). Es por ello que en esta investigación durante la prueba de generalización de intensidades se administraron las siguientes dosis de apomorfina: 0.031, 0.056, 0.10 y 0.17 mg/kg de apomorfina. La administración de apomorfina no tuvo ningún efecto significativo en el ID₅₀, pendiente o localización de las curvas de generalización de intensidades.

Cuando se evalúa el efecto reforzante de la estimulación eléctrica intracerebral después de la administración de apomorfina se han obtenido resultados inconsistentes pues se ha señalado que la tasa de autoestimulación aumenta, disminuye o aumenta y luego disminuye (Hall & Stellar, 1996). La inconsistencia en los resultados puede deberse a la dosis de fármaco utilizada pues cuando se administran dosis menores o iguales a 0.1 mg/kg se han reportado disminuciones en la tasa de autoestimulación y aumentos en el umbral de reforzamiento (Depoortere et al., 1996; Knapp & Kornetsky, 1996; Strecker et al., 1982). En contraste con dosis mayores a 0.2 mg/kg se ha reportado una disminución del umbral de reforzamiento acompañado de un incremento en la tasa de estimulación de intensidades de corriente bajas, pero disminuciones en la tasa de intensidades altas (Fouriezos & Francis, 1992; Leith, 1983; Wauquier & Niemegeers, 1973).

Para poder explicar estos resultados es necesario tomar en cuenta las propiedades farmacológicas de la apomorfina. Este fármaco es un agonista dopaminérgico tanto para receptores presinápticos como para receptores postsinápticos (Holloway & Peirce, 1998). Sin embargo, se ha reportado que tiene una mayor afinidad para los receptores presinápticos (Skirboll et al., 1979). De esta manera, cuando se administran dosis bajas de apomorfina, se activan preferencialmente receptores presinápticos que reducen la tasa de disparo y la síntesis y liberación de dopamina, mientras que dosis más altas estimulan receptores postsinápticos (Yamada & Furukawa, 1980). Es por ello que se ha propuesto que la atenuación del efecto de recompensa es causada por dosis bajas de apomorfina que activan autorreceptores presinápticos, mientras que la facilitación de la autoestimulación se debe a dosis altas que reflejan el agonismo directo de los receptores postsinápticos (Fouriezos & Francis, 1992).

Además de considerar la dosis de apomorfina utilizada se deben de tomar en cuenta los parámetros de estimulación empleados. En particular, en el estudio de Lazenka y colaboradores (2016) se utilizaron parámetros similares a los que se usaron en esta investigación (trenes de estimulación con una duración de 0.5 segundos, pulsos con duración de 0.1 ms, e intensidades de 100 μ A a 295 μ A), se varió la frecuencia de estimulación (56-158 Hz) y se administraron las siguientes dosis de apomorfina: 0.01, 0.10 y 1.0 mg/kg. En contraste con los resultados descritos anteriormente, todas las dosis de apomorfina disminuyeron la tasa de respuesta y se observaron desplazamientos hacia la derecha y hacia abajo en la curva frecuencia de estimulación-tasa, es decir, hubo una atenuación de la recompensa por estimulación eléctrica. Cabe resaltar que estos efectos alcanzaron su punto máximo 10-30 minutos después de la administración de apomorfina.

En la presente investigación se utilizaron dosis de apomorfina que, de acuerdo con las investigaciones descritas anteriormente, actúan sobre receptores presinápticos de dopamina (Fouriezos & Francis, 1992; Yamada & Furukawa, 1980) y se administraron en un rango de tiempo en el que los efectos se ven reflejados (Lazenka et al., 2016). Por lo tanto, de acuerdo con nuestros resultados la

administración de dosis de apomorfina que actúan sobre receptores presinápticos de dopamina, no altera la discriminación de señales de estimulación eléctrica intracerebral.

Algunos otros estudios que han comparado el efecto de la administración de fármacos con actividad dopaminérgica en las propiedades discriminativas y reforzantes de la estimulación han encontrado que los fármacos que alteran el valor reforzante de la estimulación eléctrica intracerebral no cambian sus propiedades discriminativas (Schaefer & Michael, 1985). Por ejemplo, la administración de distintas dosis de anfetamina decremente el umbral de reforzamiento (la intensidad de corriente que mantiene la mitad de la máxima tasa de respuesta), pero no tiene efecto sobre el umbral de detección (la intensidad que produce la mitad del máximo índice de discriminación) (Schaefer & Michael, 1988).

A su vez, cuando se administran antagonistas dopaminérgicos también se observa un efecto diferencial. Por ejemplo, la administración de haloperidol reduce la tasa de autoestimulación, pero no altera la percepción de frecuencias de estimulación (Clincke et al., 1982). Por otra parte, la administración de pimozida aumenta el umbral de reforzamiento, pero no cambia el umbral de detección (Bird & Kornetsky, 1990). En un estudio más reciente se reportó que la administración de pimozida desplazó a la derecha el gradiente de reforzamiento, pero no se observaron desplazamientos en los gradientes de generalización (Velazquez-Martinez et al., 2022).

Estos resultados indican que los mecanismos que subyacen las propiedades reforzantes de la estimulación eléctrica intracerebral difieren de los que median sus efectos discriminativos (Kornetsky & Esposito, 1981). Por lo que Schaefer y Michael (1988) sugieren que los fármacos que modifican el efecto reforzante de la estimulación eléctrica alteran la motivación para responder sin cambiar la capacidad del organismo para detectar la estimulación eléctrica intracerebral.

7 CONCLUSIONES

En resumen, los resultados del presente trabajo mostraron que:

1. La conducta instrumental quedó bajo el control del efecto subjetivo de la estimulación eléctrica en el MFB.
2. Las variaciones en el orden de presentación de intensidades o frecuencias no alteran los gradientes de generalización.
3. El efecto discriminativo de la estimulación eléctrica intracerebral depende de la carga total del tren de estimulación: el producto de la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación.
4. La administración del agonista dopaminérgico apomorfina no cambia el gradiente de generalización de intensidades de corriente en el MFB.

Aportaciones conceptuales y metodológicas

Si bien, existen numerosos trabajos que se han centrado en describir como la señal de recompensa está en función de la intensidad de corriente y frecuencia de estimulación (Arvanitogiannis & Shizgal, 2008; Gallistel, 1974, 1978; Gallistel et al., 1991), son pocos los trabajos que se han interesado en verificar si esta relación también se cumple cuando se evalúan los efectos discriminativos de la estimulación eléctrica en el MFB. Es por ello que el valor teórico de este trabajo consistió en ampliar la descripción de la interacción entre la intensidad de corriente y la frecuencia de estimulación para producir cambios equivalentes en la excitación de neuronas relacionadas con la recompensa en el MFB.

En cuanto a las aportaciones metodológicas, este trabajo se suma a otras investigaciones donde se ha demostrado que la conducta operante puede quedar bajo el control de estímulos interoceptivos tales como estados de hambre y saciedad o el efecto subjetivo de un fármaco (Jewett et al., 2006; Porter et al., 2018). Además, en el procedimiento que se empleó en esta investigación se evaluó la discriminación intradimensional de la estimulación eléctrica al presentar estímulos que diferían en la magnitud de la intensidad de corriente y posteriormente en las pruebas de

generalización de frecuencias de estimulación se evaluó otra dimensión del estímulo.

Limitaciones y sugerencias

Una de las principales limitaciones que presenta este trabajo es que no existe una evaluación directa del efecto reforzante que podrían tener las señales que se usaron como estímulo discriminativo. Si bien, para poder determinar la señal de Intensidad Alta se seleccionó aquella intensidad de corriente que mantuviera la tasa de autoestimulación sin efectos motores, no se evaluó el gradiente de reforzamiento de las distintas intensidades de corriente y frecuencias de estimulación utilizadas. Tomando en cuenta esta limitante, en una investigación posterior evaluamos el gradiente de reforzamiento y el gradiente de generalización de un mismo rango de intensidades y verificamos que la estimulación eléctrica del MFB posee propiedades reforzantes y discriminativas que están en función de la carga eléctrica (Velazquez-Martinez et al., 2022).

Adicionalmente, antes de iniciar el entrenamiento en discriminación no se evaluó el umbral de detección de la estimulación eléctrica intracerebral, es decir, no se evaluó cual es la mínima intensidad de corriente que los sujetos podían detectar. Por lo tanto, no se puede excluir la posibilidad de que los sujetos estuvieran discriminando entre la presencia y ausencia de estimulación en el MFB, en lugar de estar discriminando variaciones en la intensidad de corriente.

Otra limitación es que la estimulación eléctrica sólo se utilizó como estímulo discriminativo y la conducta operante fue reforzada con una solución de sacarosa. Otros estudios han reportado que la tasa de autoestimulación puede ser afectada por niveles de privación de alimento pues se observan incrementos en la tasa de estimulación después de la privación de alimentos (Goodall & Carey, 1975; Hodos & Valenstein, 1960). Por consiguiente, se sugiere que para futuras investigaciones se emplee un procedimiento en el que la estimulación eléctrica funcione tanto como estímulo discriminativo y como reforzador de la conducta operante.

Debido a que en dos sujetos se observó que no había una relación equivalente entre la intensidad de corriente y la frecuencia del pulso en la discriminación de señales de estimulación eléctrica en el MFB y que es probable que este efecto se haya observado debido a frecuencias de saturación (Gallistel et al., 1991), es necesario que en futuros trabajos se utilicen frecuencias de estimulación menores a 200 Hz para comprobar si la relación equivalente entre variaciones de intensidad de corriente y frecuencia de estimulación se mantiene.

Asimismo, hizo falta evaluar el gradiente de generalización de frecuencias bajo la administración de apomorfina. Esta parte es fundamental considerando las frecuencias de saturación descritas anteriormente en dos sujetos. Además, se ha sugerido que cuando se administra un fármaco durante sesiones de estimulación eléctrica, se varíe la frecuencia en lugar de la intensidad para poder mantener constante la población de neuronas que se activa (Carlezon & Chartoff, 2007).

Por último, si bien los estudios farmacológicos sugieren que las neuronas dopaminérgicas están relacionadas con la recompensa por estimulación eléctrica intracerebral, hay que recordar que los estudios electrofisiológicos han demostrado que la recompensa por estimulación eléctrica es resultado de la activación de las fibras descendentes de paso del MFB que activan directa o indirectamente el sistema dopaminérgico en VTA (Bielajew & Shizgal, 1986; Wise, 1980a; Yeomans, 1989). Por lo tanto, en futuras investigaciones es necesario que se evalúen otros sistemas de neurotransmisores y su relación con el efecto discriminativo de la estimulación eléctrica intracerebral en el MFB.

8 REFERENCIAS

- Anagnostaras, S. G., & Sage, J. R. (2010). Motivation. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 261–266). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00018-X>
- Anderson, R. M., Fatigati, M. D., & Rompré, P. P. (1996). Estimates of the axonal refractory period of midbrain dopamine neurons: their relevance to brain stimulation reward. *Brain Research*, 718(1–2), 83–88. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00038-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00038-8)
- Anselme, P. (2010). The uncertainty processing theory of motivation. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 291–310. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2009.12.020>
- Arvanitogiannis, A., & Shizgal, P. (2008). The Reinforcement Mountain: Allocation of Behavior as a Function of the Rate and Intensity of Rewarding Brain Stimulation. *Behavioral Neuroscience*, 122(5), 1126–1138. <https://doi.org/10.1037/a0012679>
- Balster, R. L. (1988). Drugs as Chemical Stimuli. In R. L. Colpaert F. C. and Balster (Ed.), *Transduction Mechanisms of Drug Stimuli* (pp. 3–11). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73223-2_1
- Barbano, M. F., Wang, H. L., Morales, M., & Wise, R. A. (2016). Feeding and Reward Are Differentially Induced by Activating GABAergic Lateral Hypothalamic Projections to VTA. *Journal of Neuroscience*, 36(10), 2975–2985. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3799-15.2016>
- Bass, R. W. (1974). Detection of electrical brain stimulation at hypothalamic and septal sites in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(3), 458–465. <https://doi.org/10.1037/H0036964>
- BeMent, S. L., & Ranck, J. B. (1969). A quantitative study of electrical stimulation of central myelinated fibers. *Experimental Neurology*, 24(2), 147–170. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90012-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90012-0)
- Benoit, S. C., & Tracy, A. L. (2008). Behavioral controls of food intake. *Peptides*, 29(1), 139–147. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2007.10.019>
- Berridge, K. C. (2000). Reward learning: Reinforcement, incentives, and expectations. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 40, pp. 223–278). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(00\)80022-5](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(00)80022-5)
- Berridge, K. C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain and Cognition*, 52(1), 106–128. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00014-9)
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, 81(2), 179–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.004>

- Berridge, K. C. (2010). Incentive Motivation and Incentive Saliency. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 100–104). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00166-4>
- Berridge, K. C., & Valenstein, E. S. (1991). What Psychological Process Mediates Feeding Evoked by Electrical Stimulation of the Lateral Hypothalamus? *Behavioral Neuroscience*, *105*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.1.3>
- Beyra, M., & de Witte, P. (1975). Analysis of the cue values of reinforcing brain stimulation. *Physiological Psychology*, *3*(4), 350–354. <https://doi.org/10.3758/BF03326839>
- Bielajew, C., Bushnik, T., Konkle, A. T. M., & Schindler, D. (2000). The substrate for brain-stimulation reward in the lateral preoptic area: II. Connections to the ventral tegmental area. *Brain Research*, *881*(2), 112–120. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02565-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02565-8)
- Bielajew, C., & Shizgal, P. (1982). Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Research*, *237*(1), 107–119. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90560-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90560-1)
- Bielajew, C., & Shizgal, P. (1986). Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *Journal of Neuroscience*, *6*(4), 919–929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-04-00919.1986>
- Bird, M., & Kornetsky, C. (1990). Dissociation of the attentional and motivational effects of pimozide on the threshold for rewarding brain stimulation. *Neuropsychopharmacology*, *3*(1), 33–40. <https://psycnet.apa.org/record/1990-16537-001>
- Bonnayon, P., Mickelsen, L. E., Fujita, A., de Lecea, L., & Jackson, A. C. (2016). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. *The Journal of Physiology*, *594*, 6443–6462. <https://doi.org/10.1113/JP271946>
- Breton, Y. A., Mullett, A., Conover, K., & Shizgal, P. (2013). Validation and extension of the reward-mountain model. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *0*(OCT), 125. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2013.00125/BIBTEX>
- Buchwald, N. A., Romero-Sierra, C., Hull, C. D., & Wakefield, C. (1967). Learned and unlearned responses to stimulation of the same subcortical site. *Experimental Neurology*, *17*(4), 451–465. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(67\)90131-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(67)90131-8)
- Burch, M. R., & Bailey, J. S. (1999). Stimulus Control. In *How dogs learn* (pp. 122–138).
- Butcher, R. E., & Stutz, R. M. (1969). Discriminability of rewarding sub-cortical brain shock. *Physiology and Behavior*, *4*(6), 885–887. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90035-3)

- Carlezon, W. A., & Chartoff, E. H. (2007). Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. *Nature Protocols*, 2(11), 2987–2995. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.441>
- Carr, K. D., Kim, G. Y., & Cabeza de Vaca, S. (2001). Rewarding and locomotor-activating effects of direct dopamine receptor agonists are augmented by chronic food restriction in rats. *Psychopharmacology* 2001 154:4, 154(4), 420–428. <https://doi.org/10.1007/S002130000674>
- Catania, A. C. (1971). Discriminative Stimulus Functions of Drugs: Interpretations. *Stimulus Properties of Drugs*, 149–160. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0788-5_9
- Clincke, G. H. C., Fransen, J. F., & Wauquier, A. (1982). Drug induced changes of brain self-stimulation using a discrimination paradigm. In F. C. Colpaert & J. L. Slangen (Eds.), *Drug discrimination: Applications in CNS pharmacology* (pp. 91072–91076). Elsevier Biomedical Amsterdam.
- Colpaert, F. C. (1977). Sensitization and desensitization to lateral hypothalamic stimulation. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 230(2), 319–320. <http://europepmc.org/abstract/MED/603324>
- Colpaert, F. C., Maroli, A. N., & Meert, T. (1982). Parametric effects in the discrimination of intracranial stimulation: Some methodological and analytical issues. *Physiology and Behavior*, 28(6), 1047–1058. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90174-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90174-3)
- Colpaert, F. C., Niemegeers, C. J. E., & Janssen, P. A. J. (1977). Haloperidol blocks the discriminative stimulus properties of lateral hypothalamic stimulation. *European Journal of Pharmacology*, 42(1), 93–97. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(77\)90196-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(77)90196-0)
- Coons, E. E., & Cruce, J. A. F. (1968). Lateral Hypothalamus: Food Current Intensity in Maintaining Self-Stimulation of Hunger. *Science*, 159(3819), 1117–1119. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.159.3819.1117>
- Cornell, C. E., Rodin, J., & Weingarten, H. (1989). Stimulus-induced eating when satiated. *Physiology & Behavior*, 45(4), 695–704. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90281-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90281-3)
- Coulombe, D., & Miliaressis, E. (1987). Fitting Intracranial Self-Stimulation Data With Growth Models. *Behavioral Neuroscience*, 101(2), 209–214. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.101.2.209>
- Crow, T. J. (1970). Enhancement by cocaine of intracranial self-stimulation in the rat. *Life Sciences*, 9(7), 375–381. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(70\)90190-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(70)90190-6)
- Crow, T. J. (1972). Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation: a review of some data. *Psychological Medicine*, 2(4), 414–421. <https://doi.org/10.1017/S0033291700045232>

- Cuvo, A. J. (2003). On Stimulus Generalization and Stimulus Classes. *Journal of Behavioral Education*, 12(1), 77–83. <https://doi.org/10.1023/A:1022374406394>
- Davidson, T. L. (1993). The nature and function of interoceptive signals to feed: Toward integration of physiological and learning perspectives. *Psychological Review*, 100(4), 640–657. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.100.4.640>
- Davidson, T. L., Flynn, F. W., & Jarrard, L. E. (1992). Potency of Food Deprivation Intensity Cues as Discriminative Stimuli. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 18(2), 174–181.
- de Witte, P. (1982). Perceptual cues of reinforcing brain stimulations in the postero-lateral area of the hypothalamus. *Physiology & Behavior*, 28(3), 447–455. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90139-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90139-1)
- Deitz, S. M., & Malone, L. W. (1985). On Terms Stimulus Control Terminology. *The Behavior Analyst*, 8(2), 259–264.
- Depoortere, R., Perrault, G., & Sanger, D. J. (1996). Behavioural effects in the rat of the putative dopamine D3 receptor agonist 7-OH-DPAT: comparison with quinpirole and apomorphine. *Psychopharmacology*, 124, 231–240.
- Díaz, J. L., & Velázquez-Martínez, D. N. (2000). La discriminación del efecto de las drogas y la conciencia animal. *Salud Mental*, 23(2), 1–7. www.medigraphic.org.mx
- Domino, E. F., & Olds, M. E. (1972). Effects of d-amphetamine, scopolamine, chlordiazepoxide and diphenylhydantoin on self-stimulation behavior and brain acetylcholine. *Psychopharmacologia*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00414409>
- Domjan, M. (2010). Principios de aprendizaje y conducta. In *México DF: Cengage Learning* (6a edición). Cengage Learning.
- Doty, R. W. (1969). Electrical Stimulation of the Brain in Behavioral Context. *Annual Review of Psychology*, 20(1), 289–320. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(51\)92044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(51)92044-2)
- Doty, R. W., Rutledge, L. T., & Larsen, R. M. (1956). Conditioned reflexes established to electrical stimulation of cat cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 19(5), 401–415. <https://doi.org/10.1152/jn.1956.19.5.401>
- Druhan, J. P. (1985). *Pharmacological assessment of the relationship between cue properties and rewarding effects of electrical stimulation of the ventral tegmental area* [University of British Columbia]. <https://open.library.ubc.ca/collections/831/items/1.0096488>
- Druhan, J. P., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1989). Differential effects of cholinergic drugs on discriminative cues and self-stimulation produced by electrical stimulation of the ventral tegmental area. *Psychopharmacology*, 97(3), 331–338. <https://doi.org/10.1007/BF00439446>

- Druhan, J. P., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1990). Amphetamine-like stimulus properties produced by electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area. *Behavioural Brain Research*, 38(2), 175–184. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90015-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90015-7)
- Druhan, J. P., Martin-Iverson, M. T., Wilkie, D. M., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1987a). Differential effects of physostigmine on cues produced by electrical stimulation of the ventral tegmental area using two discrimination procedures. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 28(2), 261–265. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90223-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90223-1)
- Druhan, J. P., Martin-Iverson, M. T., Wilkie, D. M., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1987b). Dissociation of dopaminergic and non-dopaminergic substrates for cues produced by electrical stimulation of the ventral tegmental area. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 28(2), 251–259. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90222-X](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90222-X)
- Edmonds, D. E., & Gallistel, C. R. (1974). Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(5), 876–883. <https://doi.org/10.1037/h0037217>
- Edmonds, D. E., Stellar, J. R., & Gallistel, C. R. (1974). Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: II. Temporal summation in the reward system. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(5), 860–869. <https://doi.org/10.1037/h0037218>
- Ellen, P., & Powell, E. W. (1966). Differential Conditioning of Septum and Hippocampus. *Experimental Neurology*, 16, 162–171.
- Fakhoury, M., & Rompré, P. P. (2021). Intracranial Self-Stimulation and the Curve-Shift Paradigm: A Putative Model to Study the Brain Reward System. In M. Fakhoury (Ed.), *The Brain Reward System* (Vol. 165, pp. 3–20). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1146-3_1
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1981). Increased Intracranial Self-Stimulation in Rats After Long-Term Administration of Desipramine. *Science*, 214(4521), 683–685. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7197394>
- Fish, E. W., Riday, T. T., McGuigan, M. M., Faccidomo, S., Hodge, C. W., & Malanga, C. J. (2010). Alcohol, Cocaine, and Brain Stimulation-Reward in C57Bl6/J and DBA2/J Mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(1), 81. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.2009.01069.X>
- Flaherty, C. F. (1982). Incentive contrast: A review of behavioral changes following shifts in reward. *Animal Learning & Behavior*, 10(4), 409–440.
- Fouriez, G., Bielajew, C., & Pagotto, W. (1990). Task difficulty increases thresholds of rewarding brain stimulation. *Behavioural Brain Research*, 37(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90066-N](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90066-N)

- Fouriezos, G., & Francis, S. (1992). Apomorphine and electrical self-stimulation of rat brain. *Behavioural Brain Research*, 52(1), 73–80. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80326-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80326-2)
- Fouriezos, G., Hansson, P., & Wise, R. A. (1978). Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92(4), 661–671. <https://doi.org/10.1037/H0077500>
- Gallistel, C. R. (1974). Note on temporal summation in the reward system. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(5), 870–875. <https://doi.org/10.1037/H0037219>
- Gallistel, C. R. (1978). Self-stimulation in the rat: Quantitative characteristics of the reward pathway. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92(6), 977–998. <https://doi.org/10.1037/h0077513>
- Gallistel, C. R. (1983). Self-Stimulation. In *The Physiological Basis of Memory* (pp. 269–349). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-213460-9.50013-7>
- Gallistel, C. R. (1986). The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 22(2), 97–105. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(86\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(86)90031-8)
- Gallistel, C. R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 20(1), 73–77. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90104-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90104-7)
- Gallistel, C. R., & Leon, M. (1991). Measuring the Subjective Magnitude of Brain Stimulation Reward by Titration With Rate of Reward. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 913–925. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.6.913>
- Gallistel, C. R., Leon, M., Waraczynski, M., & Hanau, M. S. (1991). Effect of Current on the Maximum Possible Reward. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 901–912. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.6.901>
- Gallistel, C. R., Shizgal, P., & Yeomans, J. S. (1981). A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychological Review*, 88(3), 228–273. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.88.3.228>
- Gengerelli, J. A., Priddy, R. D., & Averill, J. R. (1963). Studies in the Neurophysiology of Learning: VII. Bar-Pressing Rate for Cranial Self-Stimulation as Related to Frequency of Rectangular Pulses When Q is Held Constant. *The Journal of Psychology*, 56(2), 455–472. <https://doi.org/10.1080/00223980.1963.9916662>
- Gerfen, C. R., Herkenham, M., & Thibault, J. (1987). The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *Journal of Neuroscience*, 7(12), 3915–3934. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-12-03915.1987>
- German, D. C., & Bowden, D. M. (1974). Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis. *Brain Research*, 73(3), 381–419. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90666-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90666-0)

- German, D. C., Dalsass, M., & Kiser, R. S. (1980). Electrophysiological examination of the ventral tegmental (A10) area in the rat. *Brain Research*, *181*(1), 191–197. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)91269-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)91269-X)
- Gigante, E. D., Benaliouad, F., Zamora-Olivencia, V., & Wise, R. A. (2016). Optogenetic Activation of a Lateral Hypothalamic-Ventral Tegmental Drive-Reward Pathway. *PLOS ONE*, *11*(7), e0158885. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0158885>
- Gilliss, B., Malanga, C., Pieper, J. O., & Carlezon, W. A. (2002). Cocaine and SKF-82958 potentiate brain stimulation reward in Swiss-Webster mice. *Psychopharmacology*, *163*(2), 238–248. <https://doi.org/10.1007/S00213-002-1153-8>
- Goodall, E. B., & Carey, R. J. (1975). Effects of d- versus l-amphetamine, food deprivation, and current intensity on self-stimulation of the lateral hypothalamus, substantia nigra, & medial frontal cortex of the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *89*(9), 1029–1045. <https://doi.org/10.1037/H0077187>
- Gratton, A., & Wise, R. A. (1988a). Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward. *Brain Research*, *438*, 264–270.
- Gratton, A., & Wise, R. A. (1988b). Comparisons of refractory periods for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward: a psychophysical study. *Brain Research*, *438*(1–2), 256–263. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91344-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91344-3)
- Grosser, G. S., & Harrison, J. M. (1960). Behavioral interaction between stimulated cortical points. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *53*(3), 229–233. <https://doi.org/10.1037/h0047391>
- Hall, F. S., & Stellar, J. R. (1996). Measurement issues in curve-shift analysis of apomorphine effects on rewarding brain stimulation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *53*(2), 417–423. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02007-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02007-1)
- Hattori, T., Takada, M., Moriizumi, T., & van der Kooy, D. (1991). Single dopaminergic nigrostriatal neurons form two chemically distinct synaptic types: Possible transmitter segregation within neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *309*(3), 391–401. <https://doi.org/10.1002/CNE.903090308>
- Head, M. A., Jewett, D. C., Gartner, S. N., Klockars, A., Levine, A. S., & Olszewski, P. K. (2019). Effect of oxytocin on hunger discrimination. *Frontiers in Endocrinology*, *10*(MAY), 297. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00297/BIBTEX>
- Hernandez, G., Breton, Y. A., Conover, K., & Shizgal, P. (2010). At what stage of neural processing does cocaine act to boost pursuit of rewards? *PLoS ONE*, *5*(11), 15081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015081>

- Hodos, W., & Valenstein, E. S. (1960). Motivational variables affecting the rate of behavior maintained by intracranial stimulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *53*(5), 502–508. <https://doi.org/10.1037/H0043527>
- Hoebel, B. G. (1988). Neuroscience and motivation: Pathways and peptides that define motivational systems. In R. C. Atkinson, R. J. Herrnstein, G. Lindzey, & R. D. Luce (Eds.), *Stevens' handbook of experimental psychology: Perception and motivation; Learning and cognition* (2nd Edition, pp. 547–625). John Wiley & Sons.
- Hoebel, B. G., & Teitelbaum, P. (1962). Hypothalamic Control of Feeding and Self-Stimulation. *Science*, *135*(3501), 375–377. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.135.3501.375>
- Holloway, F. A., & Peirce, J. M. (1998). Fundamental Psychopharmacology. In *Comprehensive Clinical Psychology* (pp. 173–206). Pergamon. [https://doi.org/10.1016/B0080-4270\(73\)00176-0](https://doi.org/10.1016/B0080-4270(73)00176-0)
- Homan, B. J., & Kling, J. W. (1976). Effects of signal intensity and reinforcer intensity on detection of electrical brain stimulation. *Physiological Psychology*, *4*(4), 498–502.
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behavioral Neuroscience*, *110*(2), 331–345. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.2.331>
- Jacques, S. (1979). Brain stimulation and reward: “Pleasure centers” after twenty-five years. *Neurosurgery*, *5*(2), 277–283. <https://doi.org/10.1227/00006123-197908000-00017>
- Jennings, J. H., Ung, R. L., Resendez, S. L., Stamatakis, A. M., Taylor, J. G., Huang, J., Veleta, K., Kantak, P. A., Aita, M., Shilling-Scrivero, K., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Otte, S., & Stuber, G. D. (2015). Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*, *160*(3), 516–527. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.12.026/ATTACHMENT/5E5FDDCC-95DE-4AA7-96C0-B1A5EDEC6050/MMC3.MP4>
- Jewett, D. C., Lefever, T. W., Flashinski, D. P., Koffarnus, M. N., Cameron, C. R., Hehli, D. J., Grace, M. K., & Levine, A. S. (2006). Intraparaventricular neuropeptide Y and ghrelin induce learned behaviors that report food deprivation in rats. *NeuroReport*, *17*(7), 733–737. <https://doi.org/10.1097/01.WNR.0000215767.94528.FB>
- Kangas, B. D., & Maguire, D. R. (2016). Drug Discrimination and the Analysis of Private Events. *Behavior Analysis: Research and Practice*, *16*(4), 159–168. <https://doi.org/10.1037/bar0000032>
- Keesey, R. E. (1962). The relation between pulse frequency, intensity, duration and the rate of responding for intracranial stimulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *55*(5), 671–678. <https://doi.org/10.1037/H0049222>

- Kehoe, E. J. (2008). Discrimination and generalization. In *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (pp. 123–149). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012370509-9.00059-0>
- Keiflin, R., & Janak, P. H. (2015). Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron*, *88*(2), 247–263. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2015.08.037>
- Knapp, C. M., & Kornetsky, C. (1996). Low-dose apomorphine attenuates morphine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *55*(1), 87–91. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(96\)00073-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(96)00073-1)
- Konkle, A. T. M., Bielajew, C., Fouriez, G., & Thrasher, A. (2001). Measuring threshold shifts for brain stimulation reward using the method of limits. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, *55*(3), 253–260. <https://doi.org/10.1037/H0087371>
- Koob, G. F. (1977). Incentive shifts in intracranial self-stimulation produced by different series of stimulus intensity presentations. *Physiology and Behavior*, *18*(1), 131–135. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(77\)90104-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(77)90104-4)
- Koob, G. F., & le Moal, M. (2006). Animal Models of Drug Addiction. In G. F. Koob & M. le Moal (Eds.), *Neurobiology of Addiction* (pp. 23–67). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012419239-3/50039-4>
- Kornetsky, C., & Esposito, R. U. (1981). Reward and detection thresholds for brain stimulation: dissociative effects of cocaine. *Brain Research*, *209*, 496–500.
- Lappuke, R., Schmitt, P., & Karli, P. (1984). Discrimination between aversive brain stimulations: Effect of stimulation parameters. *Behavioral and Neural Biology*, *41*(2), 164–179. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(84\)90541-7](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(84)90541-7)
- Lazenka, M. F., Legakis, L. P., & Stevens Negus, S. (2016). Opposing effects of dopamine D1- and D2-like agonists on intracranial self-stimulation in male rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *24*(3), 193–205. <https://doi.org/10.1037/pha0000067>
- Lee, T., Cai, L. X., Lelyveld, V. S., Hai, A., & Jasanoff, A. (2014). Molecular-level functional magnetic resonance imaging of dopaminergic signaling. *Science*, *344*(6183), 533–535. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1249380/SUPPL_FILE/LEE.SM.PDF
- Leith, N. J. (1983). Effects of apomorphine on self-stimulation responding: Does the drug mimic the current? *Brain Research*, *277*(1), 129–136. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90914-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90914-9)
- Liebman, J. M. (1983). Discriminating between reward and performance: A critical review of intracranial self-stimulation methodology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *7*(1), 45–72. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(83\)90007-6](https://doi.org/10.1016/0149-7634(83)90007-6)

- Liebman, J. M., & Butcher, L. L. (1973). Effects on self-stimulation behavior of drugs influencing dopaminergic neurotransmission mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1973 277:3, 277(3), 305–318. <https://doi.org/10.1007/BF00505669>
- Lindvall, O., & Björklund, A. (1974). The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 412, 1–48.
- Lovibond, P. F., Lee, J. C., & Hayes, B. K. (2020). Stimulus Discriminability and Induction as Independent Components of Generalization. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 46(6), 1106–1120. <https://doi.org/10.1037/XLM0000779>
- Maeda, H., & Mogenson, G. J. (1980). An electrophysiological study of inputs to neurons of the ventral tegmental area from the nucleus accumbens and medial preoptic-anterior hypothalamic areas. *Brain Research*, 197(2), 365–377. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)91122-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)91122-1)
- Malette, J., & Miliareisis, E. (1990). The notion of response invariance in trade-off studies of self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 40(1), 45–51. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90041-C](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90041-C)
- Margules, D. L., & Olds, J. (1962). Identical “Feeding” and “Rewarding” Systems in the Lateral Hypothalamus of Rats. *Science*, 135(3501), 374–375. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.135.3501.374>
- Marona-Lewicka, D., & Nichols, D. E. (1998). Drug discrimination studies of the interoceptive cues produced by selective serotonin uptake inhibitors and selective serotonin releasing agents. *Psychopharmacology*, 138(1), 67–75. <https://doi.org/10.1007/S002130050646>
- McKintire, R. W., & Wright, J. E. (1965). Parameters related to response rate for septal and medial forebrain bundle stimulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 59(1), 131–134. <https://doi.org/10.1037/h0021627>
- McMahon, L. R. (2015). The rise (and fall?) of drug discrimination research. *Drug and Alcohol Dependence*, 151, 284. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.04.001>
- Miliareisis, E., Rompre, P. P., Laviolette, P., Philippe, L., & Coulombe, D. (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiology and Behavior*, 37(1), 85–91. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90388-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90388-4)
- Mogenson, G. J., & Morrison, M. J. (1962). Avoidance responses to “reward” stimulation of the brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55(5), 691–694. <https://doi.org/10.1037/h0043593>
- Morgan, M. M., Christie, M. J., Steckler, T., Harrison, B. J., Pantelis, C., Baltes, C., Mueggler, T., Rudin, M., Price, L. H., Lader, M., Belmaker, R. H., Friedman, J. H., Verhaert, P., Svenningsson, P., Andrén, P. E., Hernandez, G., Shizgal, P.,

- Ellenbroek, B., Robbins, T. W., ... Chambers, R. A. (2010). Medial Forebrain Bundle. In *Encyclopedia of Psychopharmacology* (p. 752). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1690
- Murray, B., & Shizgal, P. (1994). Evidence implicating both slow- and fast-conducting fibers in the rewarding effect of medial forebrain bundle stimulation. *Behavioural Brain Research*, 63(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90050-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90050-7)
- Murray, B., & Shizgal, P. (1996a). Physiological measures of conduction velocity and refractory period for putative reward-relevant MFB axons arising in the rostral MFB. *Physiology & Behavior*, 59(3), 427–437. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02077-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02077-2)
- Murray, B., & Shizgal, P. (1996b). Behavioral measures of conduction velocity and refractory period for reward-relevant axons in the anterior LH and VTA. *Physiology & Behavior*, 59(4–5), 643–652. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)80249-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)80249-6)
- Negus, S. S., & Miller, L. L. (2014). Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacological Reviews*, 66(3), 869–917. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007419>
- Nieh, E. H., vander Weele, C. M., Matthews, G. A., Presbrey, K. N., Wichmann, R., Leppla, C. A., Izadmehr, E. M., & Tye, K. M. (2016). Inhibitory Input from the Lateral Hypothalamus to the Ventral Tegmental Area Disinhibits Dopamine Neurons and Promotes Behavioral Activation. *Neuron*, 90(6), 1286–1298. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2016.04.035>
- Nielson, H. C., Doty, R. W., & Rutledge, L. T. (1958). Motivational and Perceptual Aspects of Subcortical Stimulation in Cats. *American Journal of Physiology*, 194(2), 427–432. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1958.194.2.427>
- Nielson, H. C., Knight, J. M., & Porter, P. B. (1962). Subcortical conditioning, generalization, and transfer. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55(2), 168–173. <https://doi.org/10.1037/h0043129>
- Olds, J. (1956a). A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49(3), 281–285. <https://doi.org/10.1037/h0041287>
- Olds, J. (1956b). Runway and maze behavior controlled by basomedial forebrain stimulation in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49(5), 507–512. <https://doi.org/10.1037/h0047544>
- Olds, J. (1958). Self-stimulation of the brain: Its Use To Study Local Effects of Hunger, Sex, and Drugs James. *Science*, 127(3294), 315–324. <https://doi.org/10.1126/science.127.3294.315>
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>

- Panagis, G., Vlachou, S., Higuera-Matas, A., & Simon, M. J. (2022). Editorial: Neurobehavioral Mechanisms of Reward: Theoretical and Technical Perspectives and Their Implications for Psychopathology. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 266. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2022.967922/BIBTEX>
- Panksepp, J., & Trowill, J. A. (1970). Positive incentive contrast with rewardings electrical stimulation of the brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 70(3 PART 1), 358–363. <https://doi.org/10.1037/H0028707>
- Papini, M. R., Ludvigson, H. W., Huneycutt, D., & Boughner, R. L. (2001). Apparent Incentive Contrast Effects in Autoshaping with Rats. *Learning and Motivation*, 32(4), 434–456. <https://doi.org/10.1006/LMOT.2001.1088>
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (6th edition). Elsevier Academic Press.
- Phillips, A. G., & LePiane, F. G. (1986). Effects of pimozide on positive and negative incentive contrast with rewarding brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24(6), 1577–1582. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90488-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90488-0)
- Pierce, W. D., & Cheney, C. D. (2017). *Behavior Analysis and Learning: A Biobehavioral Approach* (Sixth Edit). Taylor & Francis. <https://www.routledge.com/textbooks/9781138898585/>
- Pillolla, G., Melis, M., Perra, S., Muntoni, A. L., Gessa, G. L., & Pistis, M. (2007). Medial forebrain bundle stimulation evokes endocannabinoid-mediated modulation of ventral tegmental area dopamine neuron firing in vivo. *Psychopharmacology*, 191(3), 843–853. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0733-z>
- Porter, J. H., Prus, A. J., & Overton, D. A. (2018). Drug Discrimination: Historical Origins, Important Concepts, and Principles. In J. H. Porter & A. J. Prus (Eds.), *The Behavioral Neuroscience of Drug Discrimination* (pp. 3–26). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2018_40
- Rada, P. v., Mark, G. P., Yeomans, J. J., & Hoebel, B. G. (2000). Acetylcholine Release in Ventral Tegmental Area by Hypothalamic Self-Stimulation, Eating, and Drinking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65(3), 375–379. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00218-X)
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1994). The effects of systemic and intracerebral injections of D1 and D2 agonists on brain stimulation reward. *Brain Research*, 651(1–2), 283–292. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90708-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90708-0)
- Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Research*, 98(3), 417–440. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90364-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90364-9)

- Redgrave, P., & Horrell, R. I. (1976). Potentiation of central reward by localised perfusion of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. *Nature*, 262(5566), 305–307. <https://doi.org/10.1038/262305a0>
- Reynolds, G. S. (1973). *Compendio de condicionamiento operante*. Ciencia de la Conducta S.A.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
- Rose, J., & Schmidt, R. (2012). Discrimination Learning Model. In N. M. Seel (Ed.), *Encyclopedia of the Sciences of Learning* (pp. 1013–1015). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_343
- Salamone, J. D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology* 1992 107:2, 107(2), 160–174. <https://doi.org/10.1007/BF02245133>
- Salamone, J. D. (2010). Motor Function and Motivation. In G. F. Koob, M. le Moal, & R. F. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (Vol. 3, pp. 267–272). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00247-5>
- Sample, C. H., Martin, A. A., Jones, S., Hargrave, S. L., & Davidson, T. L. (2015). Western-style diet impairs stimulus control by food deprivation state cues. Implications for obesogenic environments☆ HHS Public Access. *Appetite*, 93, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.05.018>
- Schaefer, G. J., & Michael, R. P. (1985). The discriminative stimulus properties and detection thresholds of intracranial self-stimulation: Effects of d-amphetamine, morphine, and haloperidol. *Psychopharmacology*, 85(3), 289–294. <https://doi.org/10.1007/BF00428189>
- Schaefer, G. J., & Michael, R. P. (1988). An analysis of the effects of amphetamine on brain self-stimulation behavior. *Behavioural Brain Research*, 29(1–2), 93–101. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90056-3](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90056-3)
- Schaefer, G. J., & Michael, R. P. (1989). Discriminative stimulus properties of ICSS in rats: Effects of ethanol and RO 15-4513. *Drug Development Research*, 16(2–4), 417–425. <https://doi.org/10.1002/DDR.430160235>
- Schaefer, G. J., & Michael, R. P. (1992). Effects of Amphetamine and Nomifensine on Intracranial Self-Stimulation Discrimination Behavior in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41(2), 391–397. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90116-W](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0091-3057(92)90116-W)
- Schulteis, G. (2010). Brain Stimulation and Addiction. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 209–220). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00162-7>

- Shinshu Nakajima, & O'Regan, N. B. (1991). The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39(2), 465–468. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90209-K](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90209-K)
- Shizgal, P. (1997). Neural basis of utility estimation. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 198–208. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80008-6](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80008-6)
- Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R., & Yeomans, J. (1980). Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94(2), 227–237. <https://doi.org/10.1037/h0077668>
- Shizgal, P., & Hernandez, G. (2015). Intracranial Self-Stimulation. In *Encyclopedia of Psychopharmacology* (pp. 838–845). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-36172-2_66
- Sidman, M. (2008). Reflections on stimulus control. *The Behavior Analyst*, 31(2), 127–135. <https://doi.org/10.1007/BF03392166>
- Simpson, E. H., & Balsam, P. D. (2016). The Behavioral Neuroscience of Motivation: An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. In E. H. Simpson & P. D. Balsam (Eds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation* (pp. 1–12). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2015_402
- Skirboll, L. R., Grace, A. A., & Bunney, B. S. (1979). Dopamine Auto- and Postsynaptic Receptors: Electrophysiological Evidence for Differential Sensitivity to Dopamine Agonists. *Science*, 206(4414), 80–82. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.482929>
- Solomon, R. B. (2014). *The Psychophysics of Reward: Empirical Studies and Modeling of Performance for Medial Forebrain Electrical Stimulation in the Rat*. Concordia University.
- Solomon, R. B., Conover, K., & Shizgal, P. (2017). Valuation of opportunity costs by rats working for rewarding electrical brain stimulation. *PLOS ONE*, 12(8), e0182120. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0182120>
- Solomon, R. B., Trujillo-Pisanty, I., Conover, K., & Shizgal, P. (2015). Psychophysical inference of frequency-following fidelity in the neural substrate for brain stimulation reward. *Behavioural Brain Research*, 292, 327–341. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2015.06.008>
- Somers, L. A., Beyene, M., Carelli, R. M., & Wightman, R. M. (2009). Synaptic Overflow of Dopamine in the Nucleus Accumbens Arises from Neuronal Activity in the Ventral Tegmental Area. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1735–1742. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5562-08.2009>
- Steidl, S., & Veverka, K. (2015). Optogenetic excitation of LDTg axons in the VTA reinforces operant responding in rats. *Brain Research*, 1614, 86–93. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2015.04.021>

- Steidl, S., Wang, H., Ordonez, M., Zhang, S., & Morales, M. (2017). Optogenetic excitation in the ventral tegmental area of glutamatergic or cholinergic inputs from the laterodorsal tegmental area drives reward. *European Journal of Neuroscience*, *45*(4), 559–571. <https://doi.org/10.1111/EJN.13436>
- Stoker, A. K., & Markou, A. (2009). The Intracranial Self-Stimulation Procedure Provides Quantitative Measures of Brain Reward Function. In T. D. Gould (Ed.), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice Characterization Using Behavioral Tests* (Volumen 2, pp. 307–332). Humana Press. <http://www.springer.com/series/7657>
- Stolerman, I. P. (2010). Stimulus Generalization. In I. P. Stolerman (Ed.), *Encyclopedia of Psychopharmacology* (p. 1285). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1185
- Strecker, R. E., Roberts, D. C. S., & Koob, G. F. (1982). Apomorphine-induced facilitation of intracranial self-stimulation following dopamine denervation of the nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *17*(5), 1015–1018. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90487-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90487-7)
- Stuber, G. D., & Wise, R. A. (2016). Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nature Neuroscience* 2016 19:2, 19(2), 198–205. <https://doi.org/10.1038/nn.4220>
- Stutz, R. M., & Asdourian, D. (1965). Positively reinforcing brain shock as a CS in the acquisition and extinction of a shuttle box avoidance response. *Psychonomic Science* 1965 3:1, 3(1), 191–192. <https://doi.org/10.3758/BF03343089>
- Stutz, R. M., Butcher, R. E., & Rossi, R. (1969). Stimulus Properties of Reinforcing Brain Shock. *Science*, *163*, 1081–1082. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.163.3871.1081>
- Stutz, R. M., Hastings, L., Rossi, R. R., & Maroli, A. N. (1978). Intensity generalization with positively reinforcing intracranial stimulation. *Physiology & Behavior*, *21*(4), 531–535. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90126-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90126-9)
- Trowill, J. A., Panksepp, J., & Gandelman, R. (1969). An incentive model of rewarding brain stimulation. *Psychological Review*, *76*(3), 264–281. <https://doi.org/10.1037/H0027295>
- Trujillo-Pisanty, I., Conover, K., & Shizgal, P. (2014). A new view of the effect of dopamine receptor antagonism on operant performance for rewarding brain stimulation in the rat. *Psychopharmacology*, *231*(7), 1351–1364. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3328-x>
- Trujillo-Pisanty, I., Conover, K., Solis, P., Palacios, D., & Shizgal, P. (2020). Dopamine neurons do not constitute an obligatory stage in the final common path for the evaluation and pursuit of brain stimulation reward. *PLOS ONE*, *15*(6), e0226722. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0226722>

- Urcuioli, P. J. (2005). Behavioral and associative effects of differential outcomes in discrimination learning. *Learning & Behavior* 33:1, 33(1), 1–21. <https://doi.org/10.3758/BF03196047>
- Valenstein, E. S. (1964). Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation. *Psychological Review*, 71(6), 415–437. <https://doi.org/10.1037/h0040694>
- Valenstein, E. S., & Meyers, W. J. (1964). Rate-independent test of reinforcing consequences of brain stimulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 57(1), 52–60. <https://doi.org/10.1037/h0048638>
- Velázquez-Martínez, D. N., Cabrera, M. L., Sánchez, H., Ramírez, J. I., & Hong, E. (1999). Discriminative stimulus properties of indorenate, a serotonin agonist. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 24(2), 122–130. [/pmc/articles/PMC1188992/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1188992/)
- Velazquez-Martinez, D. N., Pacheco-Gomez, B. L., Toscano-Zapien, A. L., Lopez-Guzman, M. A., & Velazquez-Lopez, D. (2022). On the Similarity Between the Reinforcing and the Discriminative Properties of Intracranial Self-Stimulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 0, 23. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2022.799015>
- Vlachou, S., & Markou, A. (2011). Intracranial Self-Stimulation. In M. C. Olmstead (Ed.), *Animal Models of Drug Addiction* (Vol. 53, pp. 3–56). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-934-5>
- Wang, H. L., & Morales, M. (2009). Pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 29(2), 340–358. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2008.06576.X>
- Waraczynski, M. A., & Kaplan, J. M. (1990). Frequency-response characteristics provide a functional separation between stimulation-bound feeding and self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 47(5), 843–851. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90007-Q](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90007-Q)
- Waraczynski, M., Stellar, J. R., & Gallistel, C. R. (1987). Reward saturation in medial forebrain bundle self-stimulation. *Physiology and Behavior*, 41(6), 585–593. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90315-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90315-5)
- Wauquier, A., & Niemegeers, C. J. E. (1972). Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters. II. Influence of haloperidol, pimozide and pipamperone on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. *Psychopharmacologia*, 27(3), 191–202. <https://doi.org/10.1007/BF00422799>
- Wauquier, A., & Niemegeers, C. J. E. (1973). Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters - III. Influence of apomorphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. *Psychopharmacologia*, 30(2), 163–172. <https://doi.org/10.1007/BF00421431>

- Webber, E. S., Chambers, N. E., Kostek, J. A., Mankin, D. E., & Cromwell, H. C. (2015). Relative reward effects on operant behavior: Incentive contrast, induction and variety effects. *Behavioural Processes*, 116, 87. <https://doi.org/10.1016/J.BEPROC.2015.05.003>
- Weingarten, H. P. (1983). Conditioned Cues Elicit Feeding in Sated Rats: A Role for Learning in Meal Initiation. *Science*, 220(4595), 431–433. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6836286>
- Wheeling, H. S., & Kornetsky, C. (1983). Detection thresholds for electrical stimulation of forebrain and midbrain loci in the rat. *Brain Research*, 272(1), 13–19. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90359-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90359-1)
- Wise, R. A. (1978). Catecholamine theories of reward: A critical review. *Brain Research*, 152(2), 215–247. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90253-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90253-6)
- Wise, R. A. (1980a). Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13, 213–223. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(80\)80033-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(80)80033-5)
- Wise, R. A. (1980b). The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends in Neurosciences*, 3(4), 91–95. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(80\)90035-1](https://doi.org/10.1016/0166-2236(80)90035-1)
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319–340. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001535>
- Wise, R. A., & McDevitt, RA. (2018). Drive and Reinforcement Circuitry in the Brain: Origins, Neurotransmitters, and Projection Fields. *Neuropsychopharmacology*, 43(4), 680–689. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.228>
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain Dopamine and Reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191–225. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PS.40.020189.001203>
- Wolf, N. J. (1991). Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Progress in Neurobiology*, 37(6), 475–524. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90006-M](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90006-M)
- Yamada, K., & Furukawa, T. (1980). Direct evidence for involvement of dopaminergic inhibition and cholinergic activation in yawning. *Psychopharmacology* 1980 67:1, 67(1), 39–43. <https://doi.org/10.1007/BF00427593>
- Yeomans, J. S. (1979). The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. *Physiology and Behavior*, 22(5), 911–919. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(79\)90336-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(79)90336-6)
- Yeomans, J. S. (1989). Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13(2–3), 91–98. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(89\)80016-8](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(89)80016-8)

- Yeomans, J. S. (1990). "Temporal Summation Decay" in Hypothalamic Self-Stimulation: Threshold Changes at Long Intrapair Intervals Due to Axonal Subnormal Periods. *Behavioral Neuroscience*, 104(6), 991–999. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.104.6.991>
- Yeomans, J. S. (2010). Rewarding Brain Stimulation. In Koob G, M. Moal, & R. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (Vol. 3, pp. 154–160). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00163-9>
- Yeomans, J. S., Kofman, O., & McFarlane, V. (1985). Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Brain Research*, 329, 19–26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90508-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90508-6)
- Yeomans, J. S., Maidment, N. T., & Bunney, B. S. (1988). Excitability properties of medial forebrain bundle axons of A9 and A10 dopamine cells. *Brain Research*, 450(1), 86–93. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91547-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91547-8)
- Yeomans, J. S., Mathur, A., & Tampakeras, M. (1993). Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. *Behavioral Neuroscience*, 107(6), 1077–1087.
- You, Z. B., Chen, Y. Q., & Wise, R. A. (2001). Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation. *Neuroscience*, 107(4), 629–639. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00379-7)