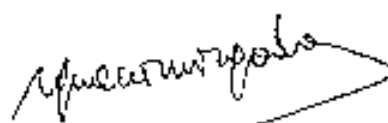
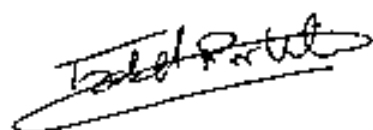


DAVID COSTA I MISERACHS

**EFFECTES DE L'ADRENALINA SOBRE
L'ADQUISICIÓ I LA RETENCIÓ A LLARG
TERMINI D'UN CONDICIONAMENT
D'EVITACIÓ ACTIVA EN RATES**

Tesi Doctoral co-dirigida per: Dra. Isabel PORTELL CORTÉS
Dr. Ignacio MORGADO BERNAL



Departament de Psicologia de la Salut
Facultat de Psicologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona), 1993



Aquest treball ha estat possible gràcies a:

una beca de formació de professorat i personal investigador (subprograma general 89) concedida pel Ministerio de Educación y Ciencia,

un ajut de la DGICYT (PB89-0315), i

un ajut de la Direcció General d'Universitats de la Generalitat de Catalunya (DGU 1990).

Als meus pares

AGRAIMENTS

Generalment aquesta és la secció més divertida d'una tesi i la primera que tothom llegeix (i sovint l'única). No obstant, jo mai m'he distingit per ser un "graciosillo". Així doncs, m'agradaria expressar, d'una manera breu i més o menys simpàtica, el meu sincer agraïment cap a totes aquelles persones que d'alguna manera han contribuït a la realització d'aquest treball, i, en especial:

A la Vilsia, per (ho sento no hi hauria prou espai ni en mil folis)

Al Key & Co., pel seu suport moral i logístic fora del laboratori, que no només de tesi viu l'home

A la Nuri i la seva colla, present i futura

A les "girls": Laura (després de tants anys d'aguantar-me, és lo mínim), Gemma (tant buscar una "super-fotocopiadora", tant calcular dimensions, i els yankees ni s'ho van mirar), Pilar (reina del manoveo i de les rates, en el sentit figurat de la paraula, és clar!!), Marga (Marga, què faig amb això, Marga, com es posa el tonner, Marga ...), Sílvia (perquè una "risotada" sempre va bé) ... ah!!, a la Tina (que sí, que ja enquaderno) i a les noves adquisicions Meritxell i Anna (drei grossen bier, bitte)

A la Mabe, per la seva paciència i recolzament científic i personal, que sé que sempre em respondrà tan bé com després de la meua "primera" tesi

A l'Ignasi, per la seva confiança i per una "visió general" que sovint fa que el treball tingui més sentit

Al José, que, per malament que estigui la cosa, sempre té un momentet per ajudar

I finalment a Dsildavia Incorporated, perquè, coma va coma ve, fa que es pugui llegir la tesi

ÍNDIX

1. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS EXPERIMENTAL	15
2. MARC TEÒRIC	23
2.1. ADRENALINA: CARACTERÍSTIQUES GENERALS	25
2.1.1. Localització	25
2.1.1.1. Medulla adrenal	25
2.1.1.2. L'adrenalina en el sistema nerviós central	27
2.1.2. Biosíntesi, emmagatzematge, alliberació i inactivació	30
2.1.2.1. Biosíntesi	30
2.1.2.2. Emmagatzematge	36
2.1.2.3. Alliberació	37
2.1.2.4. Inactivació	37
2.1.3. Receptors adrenèrgics	39
2.1.3.1. Classificació	40
2.1.3.2. Mecanismes d'acció	43
2.1.3.3. Plàsticitat	47
2.1.4. Farmacologia del sistema adrenèrgic	50
2.1.5. Paper fisiològic de l'adrenalina	51
2.1.5.1. Accions de l'adrenalina	51
2.1.5.2. Importància funcional de l'adrenalina en l'estrés	53
2.2. L'ADRENALINA I ELS PROCESSOS DE CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA	55
2.2.1. L'adrenalina: Un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria	58
2.2.1.1. Alliberació per la situació d'entrenament	59
2.2.1.2. Efectes de l'administració d'adrenalina post-entrenament	63
2.2.1.3. Interferència en el funcionament del sistema adrenèrgic	79
2.2.1.4. Adrenalina i dèficits de memòria relacionats amb l'edat	88
2.2.2. Efectes de l'administració d'adrenalina prèvia a la sessió de retenció ...	92
2.2.2.1. Efectes sobre la recuperació de la informació	93
2.2.2.2. Fenòmens de dependència d'un estat	96

2.2.3. L'adrenalina com a via d'acció comú per a diversos tractaments moduladors de la memòria	105
2.2.4. Lloc d'acció de l'adrenalina en la modulació dels processos de memòria	115
2.2.4.1. Receptors adrenèrgics implicats	116
2.2.4.2. Efecte perifèric versus efecte central	120
2.2.5. Mecanismes d'acció de l'adrenalina en la modulació dels processos de memòria	123
2.2.5.1. Augment d'alliberació de noradrenalina cerebral: la importància de l'amígdala	123
2.2.5.2. Alteracions del metabolisme de la glucosa	135
2.2.6. Interacció amb altres sistemes hormonals que afecten la memòria	141
2.2.6.1. Corticotropina (ACTH)	141
2.2.6.2. Corticoesteroids	143
2.2.6.3. Pèptids opioïds	144
2.2.6.4. Vasopressina	146
3. EXPERIMENT I	151
3.1. MATERIAL I PROCEDIMENT	153
3.1.1. Subjectes	153
3.1.2. Adaptació a la manipulació i a la gàbia d'evitació	153
3.1.3. Adquisició de l'aprenentatge	155
3.1.4. Retenció a llarg termini de l'aprenentatge	157
3.1.5. Resum del disseny experimental	158
3.2. RESULTATS	159
3.2.1. Estat dels subjectes	159
3.2.2. Activitat a la gàbia d'evitació activa de dos sentits durant les sessions d'adaptació	162
3.2.3. Adquisició i retenció a llarg termini de l'aprenentatge	164
3.2.3.1. Efectes de la injecció intraperitoneal post-entrenament	166
3.2.3.2. Efectes de l'administració post-entrenament d'adrenalina	168
3.2.4. Activitat a la gàbia d'evitació durant les fases d'adquisició i retenció a llarg termini	171
4. EXPERIMENT II i III	175
4.1. MATERIAL I PROCEDIMENT	177
4.1.1. Subjectes	177
4.1.2. Adaptació a la manipulació	177
4.1.3. Adquisició de l'aprenentatge	178
4.1.4. Prova de retenció	180
4.1.5. Resum del disseny experimental	181

4.2. RESULTATS	182
4.2.1. Experiment II	182
4.2.1.1. Estat dels subjectes	182
4.2.1.2. Adquisició de l'aprenentatge	185
4.2.1.3. Retenció de l'aprenentatge	189
4.2.1.4. Activitat a la gàbia d'evitació activa	189
4.2.2. Experiment III	193
4.2.2.1. Estat dels subjectes	193
4.2.2.2. Adquisició de l'aprenentatge	196
4.2.2.3. Retenció de l'aprenentatge	200
4.2.2.4. Activitat a la gàbia d'evitació activa	204
5. DISCUSSIÓ	209
5.1. Efectes del tractament amb adrenalina	211
5.2. Efectes de la injecció intraperitoneal <i>per se</i>	217
5.3. L'adrenalina com a possible mediador en la facilitació de l'aprenentatge i la memòria produïda per l'AEIC i el MPA	219
6. RESUM I CONCLUSIONS	223
7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	229

**1. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS
EXPERIMENTALS**

1. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS EXPERIMENTALS

En el nostre laboratori hem demostrat la possibilitat de facilitar el condicionament d'evitació activa de dos sentits mitjançant l'administració dels tractaments d'autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC) i del mètode de la plataforma aïllada (MPA), el qual consisteix en situar els subjectes experimentals (rates) sobre una plataforma de 16 centímetres de diàmetre rodejada d'aigua, utilitzada habitualment com a control de l'estrés induït per les plataformes de 7 centímetres de diàmetre emprades en els estudis de privació de son paradoxal. En concret, els nostres treballs han mostrat que quan l'entrenament es realitza de forma distribuïda (5 sessions de 10 assaigs cadascuna), tant l'aplicació del tractament d'AEIC just abans o immediatament després de cadascuna de les sessions de condicionament (Segura, Capdevila, Martí i Morgado, 1988; Segura, Portell i Morgado, 1991) com l'aplicació post-entrenament del tractament de MPA durant les 5 o 6 hores següents a cada sessió (Coll, Martí i Morgado, 1991; Martí, Portell i Morgado, 1988) faciliten l'adquisició i la retenció a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentits. De la mateixa manera, hem observat que quan l'entrenament es realitza de forma massiva, és a dir, administrant tots els assaigs en una única sessió, l'aplicació del tractament d'AEIC després d'aquesta sessió de condicionament facilita la retenció de la tasca en una prova de memòria realitzada a les 24 hores, però no té efecte quan aquesta prova es realitza 7, 15 o 60 dies després de l'entrenament (Aldavert, 1992). Malgrat que no disposem encara de dades experimentals concluints, és molt possible que el tractament MPA pugui facilitar també la retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits quan l'entrenament es realitza de forma massiva (treball en curs de realització).

La similitud de l'efecte de l'AEIC i el MPA sobre el condicionament d'evitació activa de dos sentits (vegeu figura 1.1) ens ha suggerit la possibilitat de què ambdós tractaments facilitin els processos d'aprenentatge i memòria actuant sobre un mateix

mecanisme. En concret, aquest mecanisme podria consistir, almenys en part, en l'alliberació d'hormones perifèriques capaces d'afectar els processos bàsics de l'aprenentatge i la memòria. És a dir, quan els animals són sotmesos a AEIC o situats en les plataformes aïllades, podrien alliberar-se hormones a la circulació sanguínia capaces d'afectar l'adquisició i la retenció de les respostes.

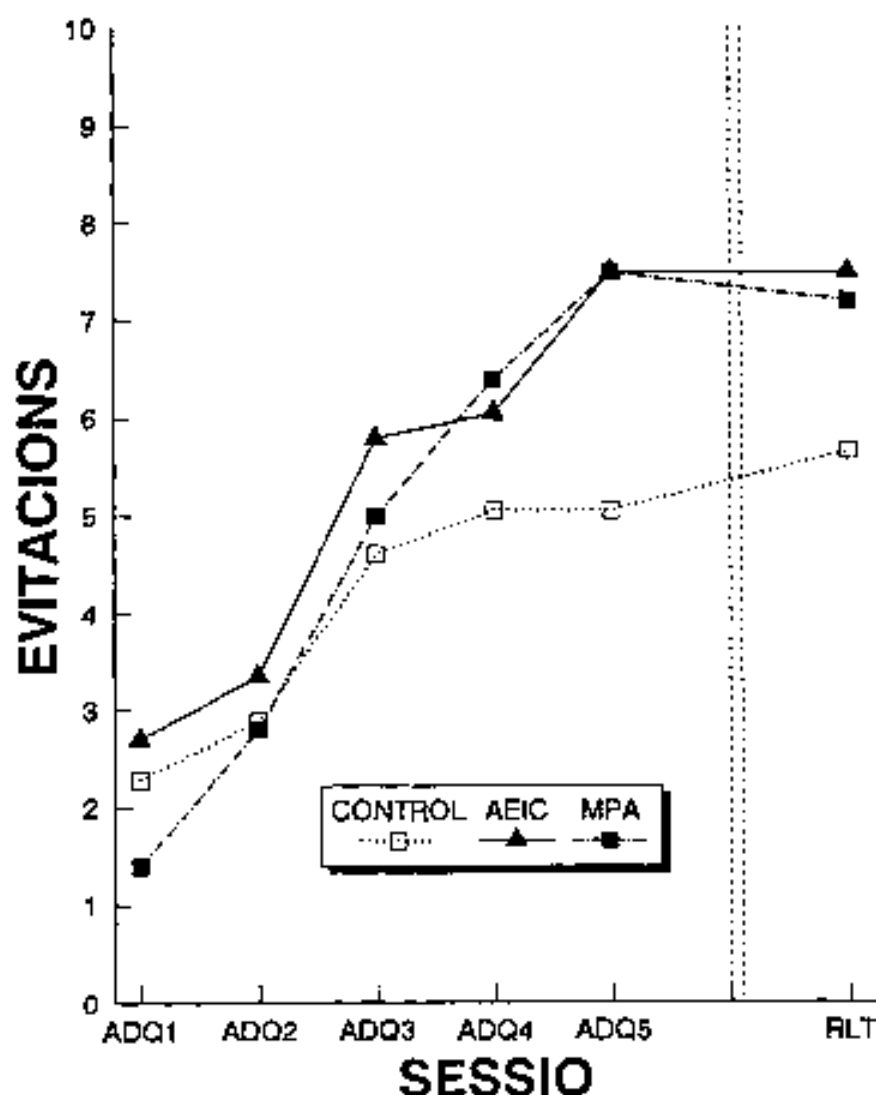


Figura 1.1. Comparació de la facilitació de l'adquisició i la memòria a llarg termini per l'AEIC i el MPA post-entrenament, sobre un aprenentatge d'evitació activa de dos sentits (Segura, P.; Capdevila, L.; Martí, M. i Morgado, J. 1988).

Una de les principals candidates en aquest paper d'hormona mediadora podria ser l'adrenalina. Aquesta idea està avalada fonamentalment per tres blocs de dades. En primer lloc, tant l'AEIC com el MPA semblen generar un cert nivell d'estrés, i se sap que les situacions que produeixen estrés, ja sigui lleu, moderat o intens, produeixen un augment de l'alliberació d'adrenalina (vegeu 2.1.5). En segon lloc, l'adrenalina ha estat relacionada amb els processos de modulació de la memòria. En aquest sentit, s'ha mostrat com les pròpies situacions de condicionament, que en general suposen un cert grau d'estrés, provoquen per elles mateixes l'alliberació d'adrenalina (vegeu 2.2.1.1). A més, l'administració d'adrenalina post-entrenament ha mostrat tenir un efecte modulador de la retenció (vegeu 2.2.1.2). Finalment, existeix un conjunt de treballs que recolzen una hipòtesi proposada per Gold i Sternberg (1978), segons la qual molts tractaments moduladors de la memòria amb mecanismes d'acció aparentment força diferents actuarien sobre els processos de consolidació mitjançant l'alliberació d'adrenalina perifèrica (vegeu 2.2.3). Aquests tractaments inclouen estimulacions cerebrals i tractaments farmacològics.

Els efectes moduladors de l'adrenalina sobre els processos de consolidació de la memòria han estat estudiats en un gran nombre de tasques (vegeu 2.2). No obstant, en la majoria de treballs s'ha estudiat l'efecte de l'adrenalina sobre la retenció a les 24 hores de tasques adquirides en una única sessió de condicionament d'un sol assaig. No coneixem cap experiment en el qual s'hagi investigat com afecta al procés d'adquisició l'administració d'adrenalina després de cadascuna de les successives sessions d'entrenament d'un condicionament distribuït. A més, el tipus concret de tasca utilitzat ha consistit generalment en un condicionament relativament senzill com l'evitació passiva o el laberint en Y (vegeu 2.2.1.2), amb un nivell de dificultat força baix en comparació a l'evitació activa de dos sentits. Aquesta tasca més complexa

només sembla haver estat utilitzada en un experiment (Netto i Maltchik, 1990) que tenia com a objectiu l'estudi d'un possible efecte diferencial de l'adrenalina, l'ACTH i la naloxona administrades, o bé després de la primera sessió de condicionament, o bé després de la segona sessió de condicionament, per la qual cosa no existia cap grup en el qual el tractament s'administrés després de cada sessió d'entrenament. A més, aquest treball tampoc incloïa la realització de proves de retenció més enllà de les 24 hores. Finalment, no sembla existir cap experiment on s'hagi estudiat l'efecte de l'adrenalina sobre la retenció d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits administrat de forma massiva.

En definitiva, malgrat que sembla ben establert que l'adrenalina és capaç de facilitar la consolidació de la memòria de tasques relativament senzilles, no tenim dades que indiquin que sigui capaç de facilitar també el tipus de tasca complexa que utilitzem en els nostres experiments de facilitació de la memòria, és a dir, el condicionament d'evitació activa de dos sentits. Més concretament: 1) no coneixem l'efecte de l'adrenalina sobre el condicionament d'evitació activa de dos sentits ni quan l'entrenament es realitza segons un paradigma distribuït ni quan es realitza segons un paradigma massiu; 2) no tenim suficient informació per saber si l'administració repetida d'adrenalina, després de cada sessió de condicionament distribuït, és capaç de facilitar el procés bàsic d'adquisició d'una tasca; i 3) no sabem si el possible efecte facilitador de l'adrenalina sobre el procés d'adquisició es manté a llarg termini.

En aquest context, el present treball té com a objectiu estudiar si l'administració perifèrica d'adrenalina post-entrenament és capaç de facilitar l'adquisició i la memòria a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentits. Aquest treball creiem que és un primer pas necessari per demostrar la possible implicació de

l'adrenalina en la facilitació d'aquest condicionament per l'administració dels tractaments d'AEIC o MPA. D'aquesta manera, estudiarem l'efecte de l'adrenalina sobre l'adquisició i la retenció (20 dies) d'un entrenament distribuït (5 sessions de 10 assaigs cadascuna) d'evitació activa de dos sentits. Així mateix, també estudiarem l'efecte d'aquesta hormona sobre la retenció a les 24 hores i a molt més llarg termini (20 dies) del mateix condicionament adquirit segons un entrenament de tipus massiu (una sola sessió de 30 assaigs).

El treball s'estructura de la següent forma: en un primer apartat revisarem breument alguns conceptes generals respecte a l'adrenalina, per passar posteriorment a exposar i comentar amb deteniment les proves experimentals que relacionen l'adrenalina amb els processos de consolidació de la memòria. En segon lloc, exposarem els procediments experimentals del primer experiment, així com els resultats obtinguts, per continuar amb l'exposició dels procediments experimentals i dels resultats del segon i tercer experiment. Finalment, es farà una discussió dels resultats dels tres experiments en el context dels plantejaments exposats aquí i propis de la nostra línia d'investigació.



2. MARC TEÒRIC

2.1. ADRENALINA: CARACTERÍSTIQUES GENERALS

En aquest apartat introduïrem alguns conceptes generals referents a l'adrenalina que poden resultar interessants per a l'explicació posterior de la seva relació amb els processos de consolidació de la memòria.

2.1.1. Localització

Fins fa no masses anys es considerava que en els mamífers l'adrenalina es sintetitzava exclusivament en el sistema simpato-adrenomedullar; no obstant, la introducció de tècniques de cromatografia de líquids d'alta pressió combinades amb mètodes de detecció electroquímica, juntament amb un augment en la sensibilitat de les tècniques radioenzimàtiques han permès detectar l'existència de petites quantitats d'adrenalina en presència de grans quantitats de noradrenalina en el sistema nerviós central (Fuller, 1988). Aquest endarreriment en l'estudi de l'adrenalina cerebral ha fet que es tingui un coneixement força més limitat d'aquest sistema respecte al de l'adrenalina sintetitzada a nivell de la medulla adrenal. Aquest desfas, juntament amb el fet de que el nostre interès es centra principalment en l'aspecte hormonal de l'adrenalina, fa que la majoria de la informació que presentarem en els propers capítols estigui referida a l'amina sintetitzada en la medulla adrenal, excepte quan s'expliciti el contrari.

2.1.1.1. Medulla adrenal

Les glàndules suprarenals dels mamífers estan constituïdes per dues estructures anatòmicament i funcionalment diferenciades. A la perifèria trobem l'escorça, que

elabora corticoesteroids i forma part de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal, mentre que a l'interior es localitza la medul·la, que secrega catecolamines i constitueix, juntament amb el sistema nerviós simpàtic, una unitat anàtomo-funcional anomenada sistema simpato-adrenomedul·lar (Calderón, 1989).

La medul·la adrenal constitueix aproximadament el 8 o 10 per cent del total de la glàndula adrenal, i està innervada per fibres simpàtiques preganglionars. Està constituïda per les cèl·lules cromafins, que es troben organitzades en petits grups o cordons, rodejats per teixit connectiu, vasos i nervis.

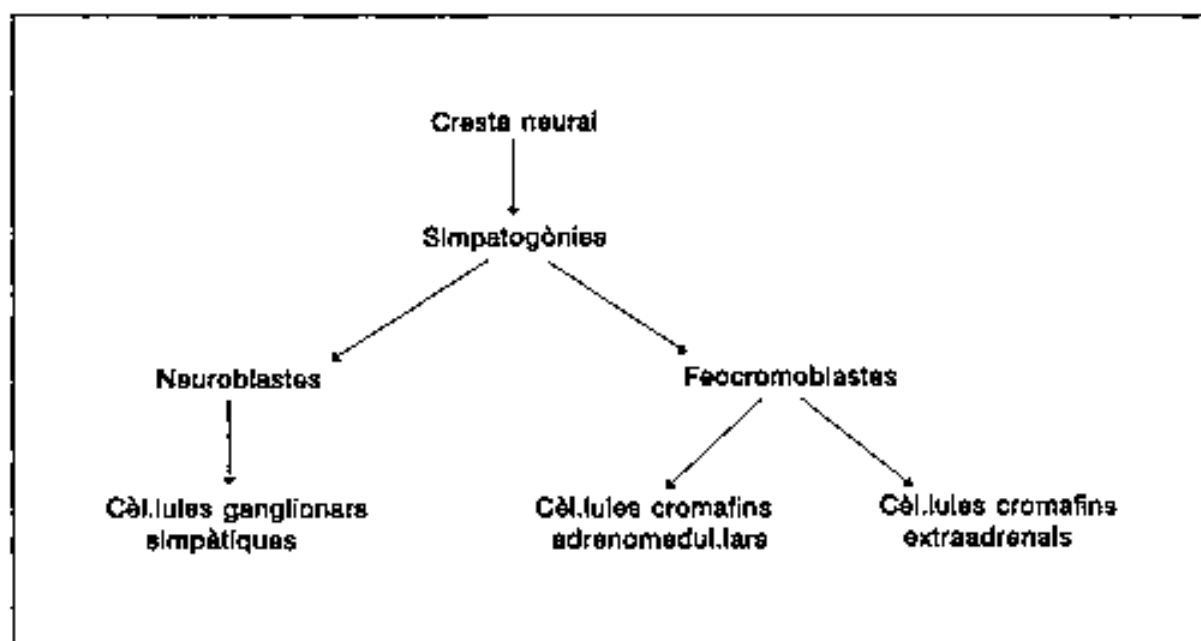


Figura 2.1.1. *Origen embriològic comú de la medul·la adrenal i el sistema nerviós simpàtic*

La medul·la adrenal i el sistema nerviós simpàtic tenen un origen embriològic comú (figura 2.1.1). Les cèl·lules simpàtiques primitives, anomenades simpatogònies, apareixen precoçment a la regió de la cresta neural. Més tard, aquestes cèl·lules es diferencien en simpatoblastomes, que es convertiran en cèl·lules ganglionars

simpàtiques i feocromoblastes. Alguns d'aquests feocromoblastes invadeixen l'escorça adrenal en desenvolupament i formaran la medulla adrenal primordial, mentre que d'altres restaran associats íntimament amb el sistema simpàtic, constituint les cèl·lules cromafins extraadrenals, que maduren ràpidament i tenen una presència notable en el fètus, però que es van atrofant a mida que maduren les cèl·lules cromafins adrenals durant la vida post-natal (Calderón, 1989).

Les cèl·lules cromafins deuen el seu nom a l'afinitat que presenten per les sals de crom, la qual cosa provoca un enfosquiment per oxidació de les catecolamines que contenen. Aquestes cèl·lules presenten una polaritat respecte als capilars: la part interna, situada junt a les terminals nervioses simpàtiques, conté el nucli, l'aparell de Golgi i una gran part del reticle endoplasmàtic rugós. En el pol oposat de la cèl·lula es troba l'extrem lliure, recobert per una membrana basal que la separa dels capilars. En aquesta zona és on es troben les vesícules cromafins, uns orgànuls molt similars als que existeixen en les terminals simpàtiques que contenen també un centre electrodens a l'interior (Calderón, 1989). Aquestes vesícules estan dissenyades per captar, emmagatzemar, sintetitzar i secretar catecolamines (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). Existeixen dues classes principals de vesícules cromafins: les que contenen adrenalina i les que produeixen noradrenalina (Calderón, 1989).

2.1.1.2. L'adrenalina en el sistema nerviós central

L'estudi de la presència d'adrenalina en el sistema nerviós central s'ha realitzat fonamentalment mitjançant la detecció de l'enzim que sintetitza l'adrenalina a partir de la noradrenalina: la feniletanolamina-N-metil transferasa (vegeu 2.1.2.1). No

obstant, existeixen cèl.lules que contenen aquest enzim, però no la resta d'enzims de la cadena sintètica de l'adrenalina, i que per tant no són considerades neurones adrenèrgiques (Hökfelt, Foster, Johansson, Schultzberg, Holets i Ju, 1988).

En el cervell, les neurones que sintetitzen adrenalina i que, probablement, la utilitzen com a neurotransmissor, estan localitzades en la part baixa del tronc de l'encèfal en tres grups cel.lulars anomenats C1, C2 i C3 (figura 2.1.2) (Hökfelt, Foster, Johansson, Schultzberg, Holets i Ju, 1988):

- C1 és un grup de cèl.lules ventrolateral amb múltiples processos dendrífics que s'extenen cap a la formació reticular. A nivell caudal, aquestes cèl.lules estan localitzades principalment de forma dorsal a la part lateral del nucli reticular lateral, amb un menor nombre de cèl.lules situades ventralment i ventromedialment a aquest nucli. En un nivell més rostral, aquest grup ocupa una posició més ventral entre el complex tracte piramidal/oliva inferior i els aspectes més ventrals del nucli espinal trigeminal. De fet, C1 constitueix una prolongació rostral del grup A1 de cèl.lules noradrenèrgiques.
- C2 és localitza dorsalment i bàsicament segueix el nucli del tracte solitari i el nucli dorsal motor del nervi vago. En aquest grup pot diferenciar-se un subgrup anomenat C2d que es localitza a la banda lateral del nucli del tracte solitari.
- C3 també es localitza en la zona dorsal, però més rostralment en el fascicle medial longitudinal, i s'estén lateralment i dorsalment en la substància gris.

Encara que existeixen alguns axons creuats, aquestes cèl·lules projecten els seus axons de forma ipsilateral, fonamentalment cap a la medulla espinal (C1, C2 i C3) i cap a zones del propi tronc de l'encèfal i també cap a zones més rostrals, especialment cap a l'hipotàlem (C1 i C2).

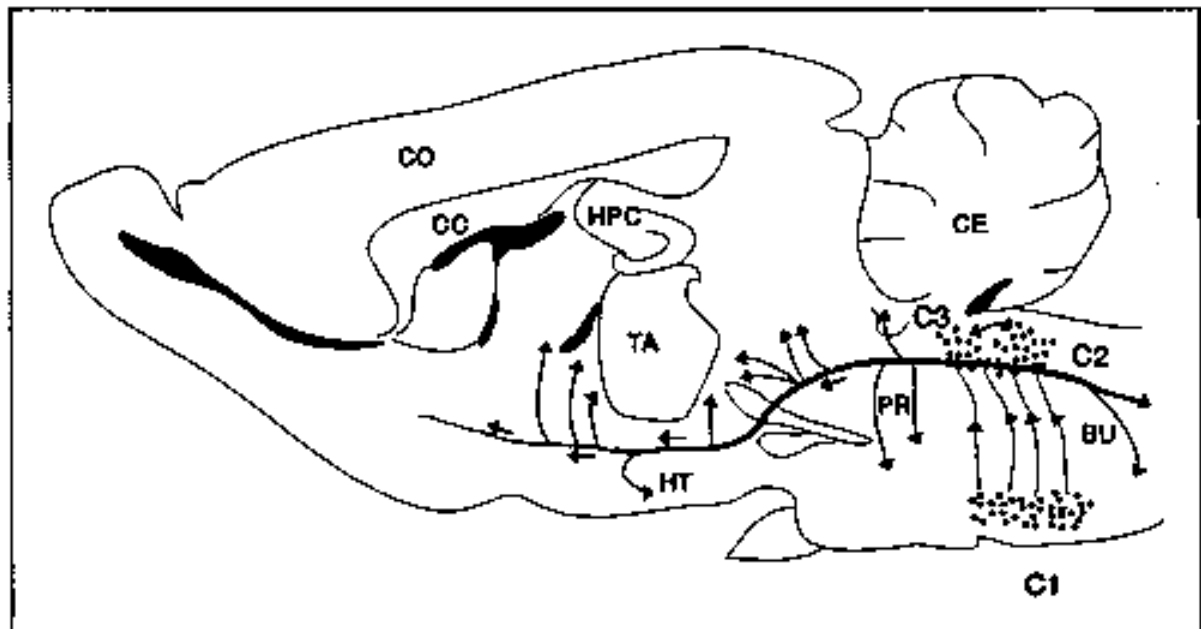


Figura 2.1.2. Cossos cel·lulars i principals projeccions de les neurones del sistema nerviós central que contenen adrenalina (BU, bulb; CC, cos callós; CE, cerebel; CO, còrtex; HPC, hipocamp; HT, hipotàlem; PR, protuberància; TA, tàlem).

Finalment, cal dir que moltes d'aquestes neurones adrenèrgiques contenen, a més d'adrenalina, un o diversos pèptids com el neuropèptid Y, la substància P, la neurotensina i la colecistoquinina.

2.1.2. Biosíntesi, emmagatzematge, alliberació i inactivació

2.1.2.1. Biosíntesi

L'adrenalina pertany a un grup de substàncies anomenades catecolamines. Aquest nom s'aplica genèricament a tot compost orgànic que conté un grup catecol (un anell benzènic amb dos substituents hidroxil), però a la pràctica s'utilitza per referir-se a la dopamina, noradrenalina i adrenalina.

L'adrenalina es forma a partir de la tirosina segons una cadena de síntesi de 4 reaccions catalitzades per diferents enzims, tal com està esquematitzada a la figura 2.1.3 (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). Dels enzims que actuen en la síntesi de l'adrenalina, la tirosina hidroxilasa, la dopamina- β -hidroxilasa i la feniletanolamina-N-metil transferasa estan codificades per un sol gen o per una família de gens estretament lligats (Axelrod, 1988; DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

La tirosina és un aminoàcid present normalment a la circulació en una concentració

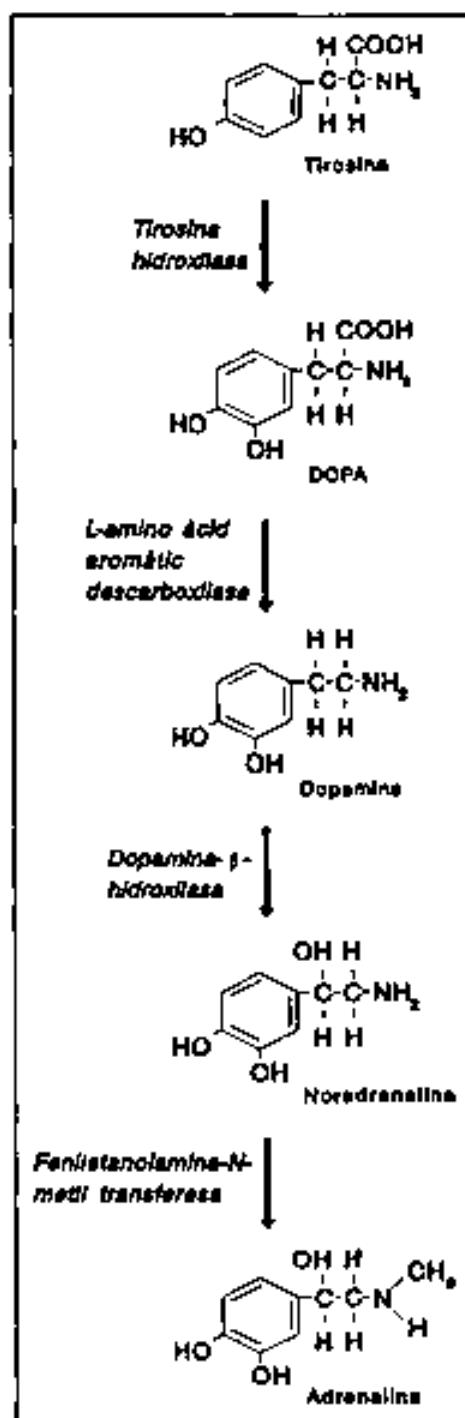
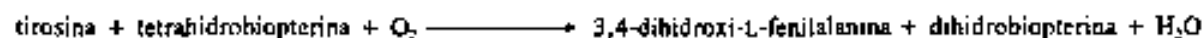


Figura 2.1.3. Cadena sintètica de l'adrenalina

de $5-8 \times 10^{-5}$ M, i és captada de la sang per mecanismes de transport i concentrada en l'interior dels teixits que sintetitzen catecolamines (Cooper, Bloom i Roth, 1991). En mamífers, la tirosina pot derivar-se de la fenilalanina ingerida en la dieta per via de la fenilalanina hidroxilasa, localitzada principalment en el fetge (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

a) *Tirosina hidroxilasa*

És el primer enzim de la cadena sintètica. Requereix O_2 i Fe^{2+} i utilitza com a cofactor la tetrahidrobiopterina per realitzar la conversió de L-tirosina en L-dopa segons la següent reacció (DeQuattro, Myers i Campese, 1989):



Existeixen dades per pensar que la tirosina hidroxilasa es regulada, entre d'altres factors, pel producte final, essent la reacció tirosina-dopa el pas limitant en la velocitat de síntesi de les catecolamines, tant a nivell central com perifèric (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). L'activitat d'aquest enzim pot ser inhibida per l'administració de diverses substàncies, fonamentalment per diversos aminoàcids anàlegs a la tirosina, com per exemple l' α -metil-p-tirosina, l' α -metil-3-iodotirosina, la 3-iodotirosina i l' α -metil-5-hidroxitriptofan (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

b) *L-aminoàcid aromàtic descarboxilasa*

El segon enzim de la cadena va ser anomenat en un principi dopa descarboxilasa, ja que es pensava que actuava específicament sobre la dopa, eliminant el seu grup carboxil. No obstant, més endavant es va demostrar que aquest enzim actuava sobre tots els L-aminoàcids aromàtics, per la qual cosa es considera més apropiada la nomenclatura L-aminoàcid aromàtic descarboxilasa (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

Aquest enzim es troba lliure en el citoplasma, on catalitza la descarboxilació de la dopa en dopamina segons la següent reacció (DeQuattro, Myers i Campese, 1989):

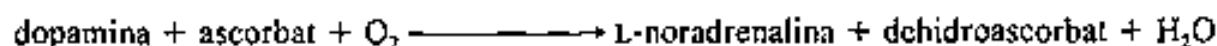


És un enzim molt actiu que requereix piridoxal fosfat (Vit B₆) com a cofactor (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

Aquest enzim pot ser inhibït mitjançant l'administració de substàncies com l' α -metildopa o l' α -metildopa hidrazina (MK-485) (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

c) *Dopamina- β -hidroxilasa*

La dopamina- β -hidroxilasa requereix O₂ i utilitza com a cofactor l'àcid ascòrbic per catalitzar la hidroxilació de la dopamina en noradrenalina segons la següent reacció (DeQuattro, Myers i Campese, 1989):



La dopamina- β -hidroxilasa, al contrari de la resta d'enzims de la cadena sintètica, no es localitza lliure en el citoplasma cel·lular sinó en l'interior de les vesícules, on es troba en la fracció lliure o associada a la membrana (Calderón, 1989). Aquesta localització fa que la dopamina sintetitzada en el citoplasma hagi de penetrar a l'interior de les vesícules perquè pugui ser transformada en noradrenalina (figura 2.1.4). Aquesta captació de la dopamina per part de les vesícules és un procés actiu estereoespecífic, competitiu, saturable i que requereix energia en forma d'ATP (Calderón, 1989).

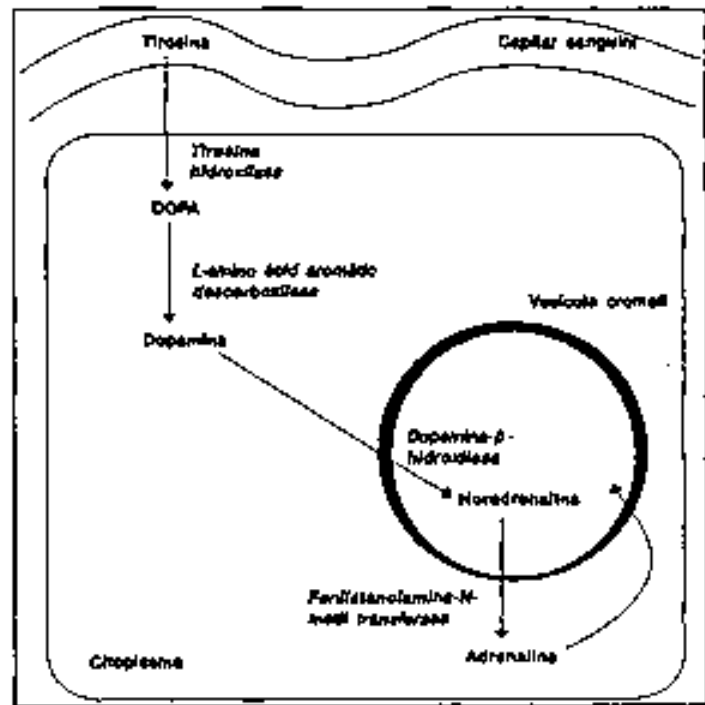


Figura 2.1.4. Vesícula d'una cèl·lula cromafin.

Aquest enzim no presenta un grau alt d'afinitat per la dopamina i, *in vitro*, actua sobre gairebé qualsevol feniletilamina, convertint per exemple la tiramina en octopamina i la α -metildopamina en α -metilnoradrenalina (Cooper, Bloom i Roth, 1991). Alguns d'aquests metabolits resultants poden reemplaçar la noradrenalina en les terminals noradrenèrgiques i funcionar com a "falsos neurotransmissors".

La inhibició d'aquest enzim es realitza fonamentalment amb substàncies del tipus de la D-cisteïna i la L-cisteïna, o el dietilditiocarbamat o el FLA 63 (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

d) Feniletanolamina-N-metil transferasa

En les cèl·lules cromafins de la medulla adrenal i en algunes neurones del sistema nerviós central, la noradrenalina esdevé metilada en adrenalina. L'enzim que catalitza aquesta reacció és la feniletanolamina-N-metil transferasa, que requereix S-adenosilmetionina com a donant de grups metil (Calderón, 1989). L'activitat de l'enzim sembla estar regulada negativament pel producte final, és a dir, per l'adrenalina (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

Aquest enzim té una localització citoplasmàtica. Això implica que la noradrenalina formada en l'interior de les vesícules ha de sortir a l'exterior per ser transformada en adrenalina, la qual penetrarà novament en l'interior d'un grup diferent de vesícules, gràcies a un mecanisme de transport actiu dependent d'ATP, per ser emmagatzemada (DeQuattro, Myers i Campese, 1989; Kirshner, Corcoran, Caughey i Korner, 1987; Winkler, 1987) (vegeu figura 2.1.4).

Aquest darrer enzim de la cadena sintètica de l'adrenalina pot ser inhibit per substàncies com la tranilcipromina o el SKF 7698 (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

e) Regulació de la síntesi

El principal mecanisme de regulació de la síntesi de catecolamines és la inhibició de la tirosina hidroxilasa (primer enzim de la cadena) pel producte final; això fa que l'alliberació d'adrenalina a l'exterior cel·lular comporti un augment de la síntesi d'aquesta hormona (Calderón, 1989; Cooper, Bloom i Roth, 1991). Però aquest mecanisme no explicaria totalment l'autorregulació que existeix a curt termini, en la qual sembla que també podria estar implicat algun fenomen dependent del AMPc que seria activat per l'estimulació nerviosa i que provocaria un augment de l'afinitat de la tirosina hidroxilasa pel substrat i el cofactor, i per tant, un augment de la síntesi d'adrenalina (Calderón, 1989; Cooper, Bloom i Roth, 1991).

També existeix un mecanisme d'adaptació als increments perllongats de l'activitat adrenèrgica. Aquest fenomen és poc conegut i sembla implicar un augment de la síntesi de tirosina hidroxilasa i, possiblement, de tots els enzims de la cadena sintètica (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

En el cas concret de la síntesi d'adrenalina medul·lar, l'escorça adrenal sembla jugar un paper important. Així, els glucocorticoids semblen ser capaços d'activar la síntesi de la feniletanolamina-N-metil transferasa, especialment sota condicions d'estrés (DeQuattro, Myers i Campese, 1989; Kelner, Burns, Pollard, MacRae, Barry i Srivastiva, 1988).

La formació final d'adrenalina depèn d'un gran nombre de variables que inclouen no solament la quantitat i activitat dels enzims de la cadena sintètica, sinó també la cinètica dels processos de captació de tirosina per les cèl·lules i de dopamina per les

vesícules, el ritme d'alliberació d'adrenalina, i el ritme de degradació de l'amina per part de la MAO (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

2.1.2.2. Emmagatzematge

Com ja hem dit, l'adrenalina després de ser sintetitzada en el citoplasma és captada per les vesícules cromafins per al seu emmagatzematge (DeQuattro, Myers i Campese, 1989; Winkler, 1987; Winkler, Sietzen i Schober, 1987). Aquestes vesícules no solament contenen catecolamines, sinó que també inclouen els opiods met- i leu-enkefalina, lípids, ATP, Ca^{2+} i Mg^{2+} , unes proteïnes solubles anomenades cromogranines i dopamina- β -hidroxilasa en les quals sintetitzen la noradrenalina (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

En l'interior de les vesícules les catecolamines estan lligades a molècules d'ATP en una proporció molar de 4:1 (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). De fet, aquesta unió de les catecolamines a l'ATP, a l'ATP associat a proteïnes o, fins i tot, directament a proteïnes possibilita una alta concentració de catecolamines a l'interior de les vesícules, que en el cas contrari (catecolamines en lliure solució) serien hipertòniques i segurament produirien una lisi osmòtica (Cooper, Bloom i Roth, 1991).

Existeixen diverses drogues que alteren l'emmagatzematge de l'adrenalina i les catecolamines en general. Per una part, tenim els inhibidors del propi emmagatzematge, com la reserpina i la tetrabenazina, i per altra banda tenim substàncies que produeixen un buidat de les vesícules a l'exterior, anomenades també amines simpatomimètiques, com la tiramina (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

2.1.2.3. Alliberació

Les cèl·lules cromafins són inervades per fibres simpàtiques preganglionars, i per tant el neurotransmissor alliberat en la sinàpsi simpato-adrenomedul·lar és l'acetilcolina. Malgrat que aquestes cèl·lules posseeixen receptors muscarínics i nicotínics, sembla que els darrers són els principals implicats en l'alliberació de catecolamines (Calderón, 1989).

L'activació dels receptors nicotínics suposa un augment de la permeabilitat al Na^+ , que porta a una despolarització cel·lular. Aquesta despolarització produeix un canvi en la permeabilitat de la membrana al Ca^{2+} , el qual penetra a l'interior de la cèl·lula produint un augment de la concentració de Ca^{2+} intracel·lular, que sembla ser el principal estímul responsable de la movilització de les catecolamines i de la seva alliberació (Calderón, 1989; Cooper, Bloom i Roth, 1991). La secreció, en la que s'alliberen no només catecolamines, sinó tots els continguts de les vesícules, incloent opioids, cromogranines, ATP i dopamina- β -descarboxilasa, es produeix per la fusió de les membranes de les vesícules amb la membrana cel·lular, és a dir, per excitosi (Winkler, Sietzen i Schober, 1987). Existeixen forces dades per pensar que un cop alliberats els productes a l'exterior, la membrana de les vesícules, ara fusionada amb la membrana cel·lular, torna a l'interior cel·lular per ser reciclada novament com a vesícula (Phillips i Pryde, 1987; Winkler, Sietzen i Schober, 1987).

2.1.2.4. Inactivació

En el sistema nerviós simpàtic i en el sistema nerviós central la principal forma d'inactivació de les catecolamines consisteix en la recaptació de les mateixes i

posterior degradació intraneuronal. No obstant, la medulla adrenal allibera els seus productes a la circulació general i, per tant, són necessaris altres sistemes d'inactivació. En aquest cas, l'adrenalina circulant és inactivada per metabolisme segons dues possibilitats esquematitzades en la figura 2.1.5. Les dues vies de metabolisme inclouen l'acció de dos enzims, la monoaminooxidasa (MAO) i la catecol-O-metil transferasa (COMT). Sembla que la via preferent és la que comença amb una metoxilació de l'adrenalina, és a dir, amb l'acció de la COMT. En humans, aquesta via suposa aproximadament la metabolització del 70% de l'adrenalina circulant (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). Altres treballs confirmen que, en els humans, el principal metabolit de l'adrenalina és el derivat O-metilat i deaminat, l'àcid vanilmandèlic (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). Aquest derivat és conjugat posteriorment amb l'àcid glucurònic, principalment al fetge i a l'intestí, i eliminat per l'orina (Calderón, 1989).

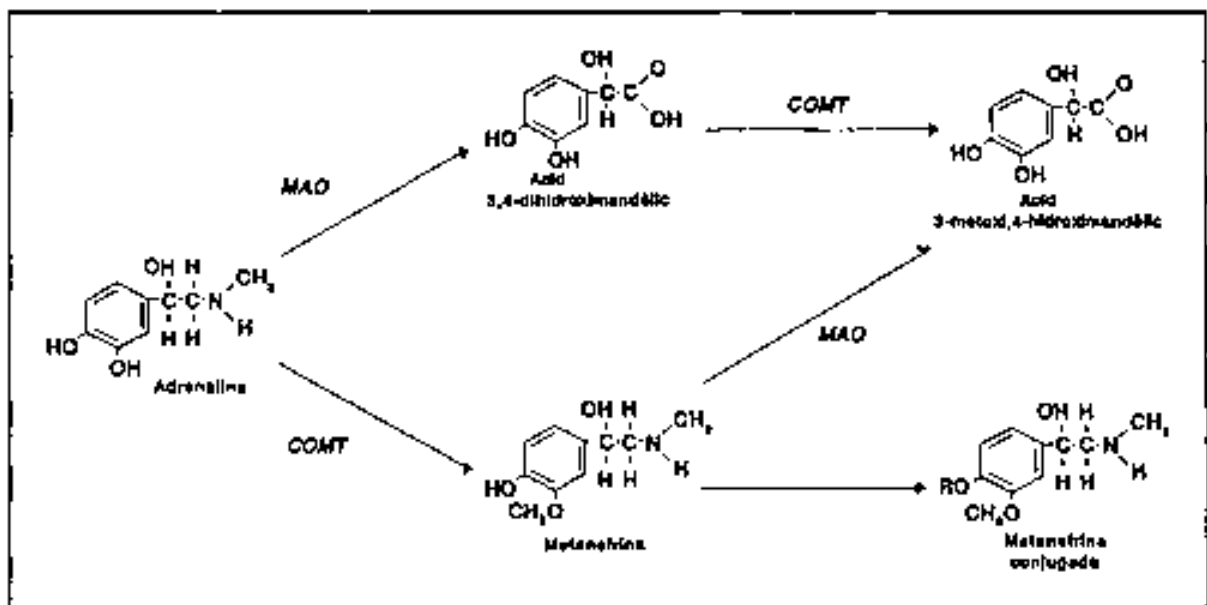


Figura 2.1.5. Vies de degradació de l'adrenalina.

La *catecol-O-metil transferasa (COMT)* catalitza la O-metilació enzimàtica de l'adrenalina i de les catecolamines en general, convertint-la en metanefrina en una reacció que requereix un catió divalent (Mg^{2+}) i S-adenosilmetionina com a donant de grups metil (DeQuattro, Myers i Campese, 1989). Aquest enzim realitza la seva acció sobre l'adrenalina fonamentalment al fetge i als ronyons (Calderón, 1989). L'acció degradadora de la COMT pot ser inhibida per diverses substàncies com el pirogalol i la isopropiltropolona (DeQuattro, Myers i Campese, 1989).

La *monoaminoxidasa (MAO)* és una oxidorreductasa que desamina monoamines. La seva acció sobre la metanefrina convertint-la en àcid vanilmandèlic té lloc, fonamentalment, al fetge (Calderón, 1989).

2.1.3. Receptors adrenèrgics

Un cop alliberada, l'adrenalina ha d'unir-se a molècules receptores específiques en la membrana plasmàtica de les cèl·lules neuroefectores. En funció del tipus de receptor, aquesta interacció desencadena una cascada de fenòmens de membrana i intracel·lulars que donaran lloc finalment a una resposta fisiològica. La resposta final d'una determinada cèl·lula o teixit depèn de la densitat relativa dels diferents tipus de receptors i de la seva afinitat per l'adrenalina.

2.1.3.1. Classificació

L'estudi dels receptors adrenèrgics s'ha realitzat utilitzant tres estratègies diferents en funció del desenvolupament de la tecnologia al llarg del temps. Així, inicialment s'estudiava la resposta fisiològica en animals sencers o teixits aïllats. Posteriorment, el desenvolupament de les tècniques de *binding* amb radiol·ligands i, més recentment, la utilització de tècniques de biologia molecular ha permès la identificació dels receptors i els seus subtipus mitjançant la clonació dels mateixos (Bylund, 1992).

Inicialment, els receptors adrenèrgics havien estat dividits segons els seus efectes excitatoris o inhibitoris, però aquesta classificació va ser reemplaçada per l'utilització d'un criteri d'ordre de potència d'una sèrie d'agonistes, la qual cosa va donar lloc a la classificació dels receptors adrenèrgics en dos grups anomenats α i β (Docherty, 1991). El desenvolupament de noves tècniques ha fet evolucionar la classificació fins a l'actualitat. En aquest moment, i malgrat que els receptors poden ser agrupats segons diferents conceptes, el criteri més acceptat és el de la divisió dels tipus i subtipus de receptors en funció dels seus perfils farmacològics. Segons aquest criteri, els receptors adrenèrgics poden dividir-se en tres grans grups anomenats α_1 , α_2 i β , cadascun dels quals pot alhora subdividir-se en tres subtipus de receptors ampliament reconeguts. S'ha proposat l'existència d'un quart subtipus de receptor en els grups α_1 i α_2 , i la possible existència de varis subtipus de receptors β_3 , però cap d'aquests possibles receptors ha estat clonat (Bylund, Blaxall, Murphy i Simmoneaux, 1991; TIPS, 1992). Les característiques principals dels receptors α_1 , α_2 i β es troben resumides en les taules 2.1.1, 2.1.2 i 2.1.3 respectivament.

Taula 2.1.1. Classificació i caracterització dels subtipus de receptor α_1 (Adaptat de Bylund, 1992; excepte * adaptat de TIPS, 1992)

Nomenclatura	α_{1A}	α_{1B}	α_{1C}
Ordre de potència*	NA \geq ADR	ADR = NA	ADR = NA
Agonistes selectius	-	-	-
Afinitat per antagonistes			
WB 4101	Alta	Baixa	Alta
Fentolamina	Alta	Baixa	Alta
5-Metil-urapidil	Alta	Baixa	?
(+)-Niguldipina	Alta	Baixa	?
Afinitat per agonistes irreversibles			
Cloroetilclonidina	Insensible	Sensible	Parcial. sens.
Azidoprazosin (fotoafinitat)	Insensible	Sensible	?
Mecanisme d'acció ¹	Canals de Ca^{2+} (G)	IP ₃ /DG	IP ₃ /DG*
Gen	C5	C5	C8
Número d'aminoàcids / dominis transmembrana *	560 (rata)/7	515 (rata)/7	466 (boví)/7

1. Per a alguns receptors s'han proposat diversos possibles mecanismes d'acció. (G)=implicació de proteïnes G.

Taula 2.1.2. Classificació i caracterització dels subtipus de receptor α_2 (Adaptat de Bylund, 1992; excepte * adaptat de TIPS, 1992).

Nomenclatura	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Ordre de potència*	ADR \geq NA	ADR \geq NA	ADR \geq NA
Agonistes selectius*	Oximetazolina (parcial)	-	-
Afinitat per antagonistes (número de vegades més afinitat)	respecte α_{2B} Oximetazolina (100) BAM 1303 (10) respecte α_{2C} Oximetazolina (50)	respecte α_{2A} ARC 239 (100) Prazosin (60) Espirixatrina (40)	respecte α_{2A} ARC 239 (13) Prazosin (20) Espirixatrina (20) respecte α_{2B} BAM 1303 (70) WB 4101 (30)
Mecanisme d'acció ¹	Inhib. Adenilciclasa Canal de K ⁺ ↑ (G) Canal de Ca ²⁺ ↓ (G)	Inhib. Adenilciclasa Canal de Ca ²⁺ ↓ (G)	Inhib. Adenilciclasa
Gen	C10 (humans)	C2 (humans)	C4 (humans)
Número d'aminoàcids / dominis transmembrana*	450/7	450/7	461/7

1. Per a alguns receptors s'han proposat diversos possibles mecanismes d'acció. (G, implicació de proteïnes G; ↑, obertura del canal; ↓, tancament del canal).

Taula 2.1.3. Classificació i caracterització dels subtipus de receptor β (Adaptat de TIPS, 1992).

Nomenclatura	β_1	β_2	β_3
Ordre potència	NA \geq ADR	ADR > NA	NA > ADR
Agonistes selectius	respecte β_2 Noradrenalina Xamoterol	Procaterol	BRL 37344
Antagonistes selectius	CGP 20712A Betaxalol Atenolol	ICI 118551 Butoxamina α -metilpropranolol	-
Mecanismes d'acció	Activa adenilciclase Canal Ca^{2+} (en cor)	Activa adenilciclase	Activa adenilciclase
Gen	β^1 (humans)	β^2 (humans)	β^3 (humans)
Número d'aminoàcids / dominis transmembrana	477 / 7	413 / 7	402 / 7

2.1.3.2. Mecanismes d'acció

Els receptors adrenèrgics són proteïnes de membrana que requereixen d'una sèrie de mecanismes intracel·lulars per tal que la informació generada per la unió amb l'agonista sigui transmesa pel citoplasma fins a culminar en la regulació de la maquinària enzimàtica que controla el metabolisme cel·lular. Aquest mecanisme incorpora el concepte de *segon missatger*, molècula del citosol generada en resposta a la unió del receptor amb l'agonista, que subseqüentment transmet i amplifica la informació inherent a aquesta unió a vies enzimàtiques específiques. Sota aquest punt de vista, els receptors adrenèrgics actuen fonamentalment mitjançant dos tipus de mecanismes intracel·lulars: la regulació de l'adenilciclase i la modificació de la concentració de Ca^{2+} intracel·lular.

a) Regulació de l'adenilciclase

Tant els receptors α_2 com els β actuen sobre l'enzim l'adenilciclase, el qual catalitza la conversió de ATP en AMPc, que alhora mediatitza els fenòmens intracel·lulars que resultaran en una resposta biològica apropiada. No obstant, ambdós grups de receptors tenen l'efecte contrari sobre aquest enzim; així, mentre que els receptors β produeixen una activació de l'adenilciclase, els α_2 donen lloc a una inhibició.

Diversos treballs han portat a l'establiment d'un model útil per a l'estudi i la comprensió del mecanisme d'acció d'aquests receptors. Segons aquest model, el complex receptor-adenilciclase estaria format per tres proteïnes de membrana independents (Abramson i Molinoff, 1988; Lefkowitz, Stadel i Caron, 1983; Stadel i Lefkowitz, 1989): 1) El receptor que s'uneix a l'agonista extracel·lular iniciant la resposta biològica; 2) la unitat catalítica de l'adenilciclase; i 3) una proteïna reguladora que, en l'estat basal, està unida a GDP (proteïna G) i que transmetria la informació del receptor a la unitat catalítica de l'adenilciclase.

En aquest model, i de forma resumida, la seqüència d'esdeveniments que es produiria s'iniciaria amb la unió de l'agonista al receptor (vegeu figura 2.1.6). Aquesta unió provoca que el binomi hormona-receptor interactui amb la proteïna G per formar un complex ternari. La formació d'aquest complex promou l'intercanvi del GDP associat a la proteïna G per GTP, el qual produeix la dissociació del complex ternari i l'associació de la proteïna G associada al GTP amb la subunitat catalítica de l'adenilciclase, variant la seva activitat enzimàtica en la conversió d'ATP en AMPc mentre dura la unió. L'AMPc dispara una sèrie de fenòmens intracel·lulars que

involucren a les proteïnkines, les quals activen altres canvis que porten a la resposta final de la cèlula davant de l'hormona. Finalment, la GTPasa hidrolitza el GTP a GDP, produint-se la dissociació del complex proteïna G-unitat catalítica de l'adenilciclasa i retornant a l'estat basal.

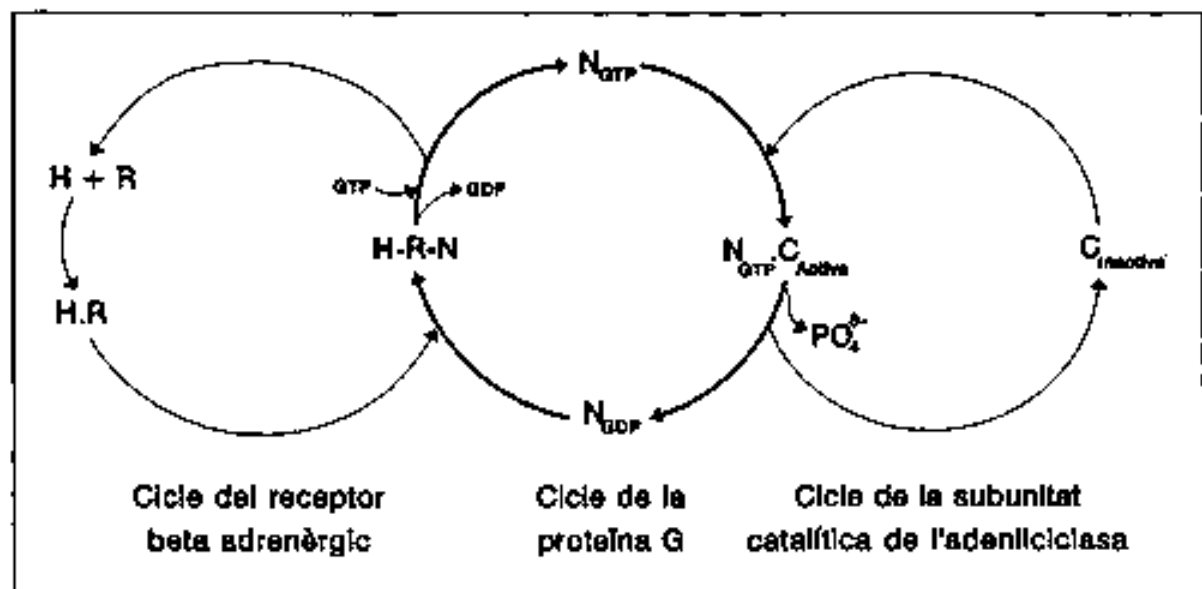


Figura 2.1.6. Model dels mecanismes d'acció dels receptors adrenèrgics que actuen sobre l'adenilciclasa. (H, hormona o droga agonista; R, receptor; N, proteïna reguladora de nucleòtids; C, subunitat catalítica de l'adenilciclasa). Adaptat de Stadel i Lefkowitz (1989).

Aquest procés sembla ser molt similar tant per als receptors α_2 - com per als β -adrenèrgics, però com ja hem dit ambdós tipus de receptors produeixen l'efecte contrari en l'activitat de l'adenilciclasa. Aquesta diferència sembla deure's a diferències en la proteïna G associada a cadascun d'aquests receptors; així, la proteïna G associada al receptor α_2 (G_i) ocasiona una inhibició de l'activitat de l'adenilciclasa, mentre que l'associada als receptors β produeix un augment (G_s) de l'activitat de l'enzim. La proteïna G està formada per tres subunitats anomenades α , β i γ . Mentre

que les subunitats β i γ són molt similars en G_i i G_o , la subunitat α és diferent i sembla ser la que confereix la propietat activadora o inhibidora a la proteïna (Abramson i Molinoff, 1988). A més, aquesta proteïna G sembla ser la principal responsable de l'amplificació de l'acció dels receptors, almenys en el cas dels receptors β (Insel, Hughes, Ransnäs, Leiber, Jasper i Howard, 1991).

S'ha proposat l'existència d'altres mecanismes d'acció pels receptors α_2 i β , com l'acció sobre canals iònics lligats a proteïnes G (vegeu taules 2.1.2 i 2.1.3) (Bylund, 1992; TIPS, 1992).

b) Modificació de la concentració de Ca^{2+} intracel·lular

Aquest mecanisme d'acció és l'utilitzat pels receptors adrenèrgics α_1 . El mecanisme d'acció d'aquests receptors és força complicat i sembla relacionat amb proteïnes G anàlogues a les ja vistes pels receptors α_2 i β . No obstant, aquestes proteïnes G no actuen sobre la adenilciclasa, sinó que augmenten l'activitat de la fosfolipasa C, la qual alhora activa el metabolisme dels fosfoinosfítids (Exton i Blackmore, 1989). L'acció d'aquest enzim produeix la hidrolització del fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (IP_2) en inositol-1,4,5-trifosfat (IP_3) i 1,2-diacilglicerol (DG). Aquests dos segons missatgers produeixen respectivament l'alliberació de Ca^{2+}

de les reserves intracel·lulars cap al citosol i l'activació de la proteïna-kinasa-C (Berridge, 1987; Exton i Blackmore, 1989). Aquestes dues vies actuen separades, però interactuant per tal d'aconseguir la resposta cel·lular final a la unió de l'agonista amb el receptor (Berridge, 1987).

Sovint s'ha pensat que aquest era el mecanisme d'acció de tots els subtipus de receptors α_1 . No obstant, sembla que en l'actualitat existeixen dades que fan pensar que els receptors α_{1A} actuarien mitjançant una proteïna G lligada directament a un canal de Ca^{2+} , amb la qual cosa es produiria un augment del calci intracel·lular que seria degut a l'entrada de Ca^{2+} extracel·lular i no pas a la movilització de les reserves intracel·lulars (Bylund, 1992; Kendall i Robinson, 1991; Minneman, Wilson i Han, 1991; Nichols i Ruffolo, 1991). L'augment del metabolisme dels fosfoinosítids en aquest tipus de receptors es podria deure a l'activació de la fosfolipasa C per l'augment del Ca^{2+} intracel·lular (Minneman, Wilson i Han, 1991).

2.1.3.3. Plasticitat

Els receptors adrenèrgics no semblen ser entitats estàtiques, sinó que les cèl·lules poden regular tant el nombre com la funcionalitat dels receptors per tal d'adaptar-se a les variacions en la transmissió del senyal. Aquestes respostes adaptatives són de

gran importància i, fins i tot, es considera que poden ser la base de l'efecte terapèutic d'alguns fàrmacs (Heal, 1991), encara que en altres casos en limitin la seva eficàcia (Stadel i Lefkowitz, 1989).

Malgrat que aquesta regulació dels receptors adrenèrgics pot ser positiva o negativa i pot donar-se en els receptors α i β (Fillenz, 1990), la major part dels estudis efectuats en aquest camp han estat realitzats sobre la dessensibilització dels receptors β -adrenèrgics i, per tant, revisarem la informació existent en relació a aquest tipus de receptors.

Existeixen fonamentalment dos tipus de dessensibilització dels receptors β -adrenèrgics: Dessensibilització homòloga i dessensibilització heteròloga.

a) *Dessensibilització homòloga*

La dessensibilització homòloga es refereix a la pèrdua de resposta només envers a la classe d'agonista usat per dessensibilitzar el teixit (Cooper, Bloom i Roth, 1991; Stadel i Lefkowitz, 1989). El principal mecanisme responsable d'aquest tipus de dessensibilització sembla ser la disminució del nombre de receptors existents en la superfície cel·lular, i s'anomena *down-regulation* (Stadel i Lefkowitz, 1989). Després d'un cert temps d'estimulació del receptor per part de l'agonista, el receptor esdevé

funcionalment desacoblat, és a dir, incapaç de formar el complexe ternari hormona-receptor-proteïna G. Posteriorment, el receptor és segregat a l'interior cel·lular, perdent el contacte amb els components efectors del sistema. En aquest punt, si cesa l'acció de l'agonista el receptor és recuperat i torna la funcionalitat del sistema. En cas de continuar la presència de l'agonista, el receptor internalitzat és destruït. Aquest sistema sembla regular el nombre de receptors a curt termini, mentre que les regulacions a llarg termini probablement implicarien una modulació del ritme de síntesi o de degradació dels receptors.

b) Dessensibilització heteròloga

En aquest tipus de dessensibilització, l'estimulació per una droga o hormona (per exemple, els glucocorticoids) sobre els seus propis receptors produeix un patró ampli d'insensibilitat de diversos receptors, entre ells els adrenèrgics (Stadel i Lefkowitz, 1989; Duman, Nestler, Fishman i Enna, 1991). Aquest tipus de mecanisme implica, obviament, l'alteració dels components que es troben més enllà del receptor en el sistema de resposta. Sembla que el mecanisme responsable d'aquest fenomen implica un desacoblament no relacionat amb la *down-regulation*, sinó més aviat dependent del AMPc (Stadel i Lefkowitz, 1989). Concretament, s'ha proposat que els receptors esdevindrien fosforilats per una proteïna dependent de l'AMPc. Recentment, alguns

investigadors han suggerit que la fosforilació també podria tenir un paper important en la dessensibilització homòloga (Stadel i Lefkowitz, 1989; Fillenz, 1990).

2.1.4. Farmacologia del sistema adrenèrgic

L'actuació farmacològica sobre els sistemes de l'adrenalina pot produir-se a molts nivells. Com ja hem vist, pot realitzar-se una inhibició de cadascun dels passos de síntesi, emmagatzematge i metabolisme (vegeu 2.1.2). De la mateixa forma, és possible mimetitzar o bloquejar l'acció de l'adrenalina utilitzant diversos agonistes i antagonistes selectius per als diversos subtipus de receptors (vegeu 2.1.3) o utilitzant altres antagonistes més inespecífics, com la fenoxibenzamina i la fentolamina en el cas dels receptors α , o el propranolol en el cas dels receptors β . No obstant, el fet que per una banda l'adrenalina comparteixi bona part de la seva cadena sintètica amb la dopamina i la noradrenalina (vegeu 2.1.2), i que per altra part els seus receptors siguin compartits amb la noradrenalina, encara que amb diferents afinitats en alguns casos (vegeu 2.1.3), fa que sigui molt difícil afectar el sistema adrenèrgic sense produir cap alteració en la resta de sistemes catecolaminèrgics.

2.1.5. Paper fisiològic de l'adrenalina

2.1.5.1. Accions de l'adrenalina

Malgrat la poca informació existent respecte a les neurones adrenèrgiques del sistema nerviós central, aquestes han estat implicades en diverses accions, com el control de l'alliberació d'hormona del creixement (Delitala, 1989; McCann i Krilich, 1989; Terry, 1988) o de la tirotròpina (Terry, 1988). També han estat relacionades amb el control de l'alliberació de CRF (factor alliberador de corticotropina) i ACTH (corticotropina) (Affolter i Reisine, 1988; Grino, Guillaume, Conte-Devolx, Szafarczyk, Joanny i Oliver, 1989) i amb diferents tipus d'hipertensió experimental i genètica (Saavedra, 1988), encara que en aquests casos sembla existir una important interacció entre els sistemes adrenèrgics centrals i perifèrics.

Pel que fa a les accions de l'adrenalina d'origen hormonal, existeix més informació i més clara. L'adrenalina alliberada per la medulla adrenal té tot un seguit d'efectes viscerals sobre el sistema cardiovascular, reforçant en general l'acció de la noradrenalina; sobre el tracte gastrointestinal, relaxant la musculatura llisa i inhibint la freqüència i amplitud de les contraccions espontànies; sobre el sistema pulmonar, estimulando la seva funció; etc (Calderón, 1989; Campese i DeQuattro, 1989). Tant o

més importants que els efectes viscerals de l'adrenalina són els seus efectes metabòlics sobre els lípids, augmentant la lipòlisi i, com a conseqüència, les concentracions d'àcids grassos lliures; sobre la termogènesi, augmentant les reaccions metabòliques i el consum d'oxigen; i sobre el metabolisme dels carbohidrats, augmentant la concentració de glucosa en sang (Calderón, 1989; Campese i DeQuattro, 1989). Aquest efecte hiperglucèmic de l'adrenalina, d'especial interès en l'estudi de la relació entre l'adrenalina i la consolidació de la memòria (vegeu 2.2.5.2), resulta de diverses accions directes i indirectes sobre el metabolisme de la glucosa:

- 1) Activació directa de la glucogèlisi i la glucogènesi al fetge (Campese i DeQuattro, 1989).
- 2) Inhibició de l'alliberació d'insulina per part de les cèl·lules β pancreàtiques (Polonsky i Rubenstein, 1989), i augment de l'alliberació de glucagon per part de les cèl·lules α pancreàtiques (Unger i Orci, 1989).
- 3) Estimulació de l'alliberació d'ACTH i, per tant, de glucocorticoides que tenen un efecte d'acceleració de la glucogènesi hepàtica (Campese i DeQuattro, 1989).
- 4) Inhibició de la recaptació de glucosa per part dels múscles esquelètics (Campese i DeQuattro, 1989).

2.1.5.2. Importància funcional de l'adrenalina en l'estrés

En condicions normals els nivells d'adrenalina en plasma, que són un reflex de l'activitat adrenomedul·lar, són relativament estables, amb nivells basals més alts i quelcom més irregulars durant els períodes de major activitat conductual (De Boer i van Der Gugten, 1987). Aquesta activitat de la medulla adrenal es veu fortament alterada en condicions d'estrés, entenent com a tal aquelles situacions en les que existeixen estímuls que tendeixen a disturbar l'estat d'estabilitat (Kuchel, 1991). Aquests estímuls inclouen la desestabilització del medi intern (per exemple la hipoglucèmia o els traumes físics), les condicions ambientals extremes (per exemple el fred), les alteracions psicològiques (per exemple la por), i les alteracions d'altres tipus (per exemple dolor). És en aquestes situacions de perill, però no en condicions basal, en les que el paper de l'adrenalina és indispensable per a la supervivència de l'individu. Així, en condicions basals els pacients adrenalectomitzats requereixen un tractament substitutori d'hormones adrenocorticals, però no d'adrenalina, ja que el sistema simpàtic i el teixit cromaffi extraadrenal consegueixen suplir la falta de teixit adrenomedul·lar en condicions basals, cosa que no succeeix en situacions d'estrés (Calderón, 1989).

Les situacions estressants produeixen un augment considerable de l'activitat adrenèrgica, la qual cosa desencadena moltes de les accions de l'adrenalina sobre diversos teixits (efectes cardiovasculars, facilitació de la funció respiratòria, immobilització intestinal, movilització de les reserves d'energia, etc) que contribueixen a una major eficàcia de l'organisme davant de les situacions d'emergència (Calderón, 1989). Encara que l'organisme reacciona alliberant adrenalina davant de molts tipus d'estrés tant físic com psicològic, la majoria d'estudis han sigut realitzats en situacions d'estrés que no suposen trauma físic. Aquests tipus d'estressors (immobilització, xoc a les potes, etc.) provoquen un pronunciat augment de l'activitat de la medulla adrenal i de l'eix simpato-adrenomedul·lar en general. Aquest augment es concreta en una ràpida alliberació massiva d'adrenalina al torrent sanguini proporcional a la intensitat de l'estressor, que torna als nivells basals poc temps després de finalitzar l'estímul (De Boer, Slangen i van Der Gugten, 1991; Gold i van Buskirk, 1978a; Kuchel, 1991; Sourkes, 1983; Taylor, Weyers, Harris i Vogel, 1989); en un augment de l'activitat i la síntesi dels diferents enzims que intervenen en la cadena sintètica de l'adrenalina tant a nivell adrenomedul·lar com central (Kuchel, 1991; Smith, Brady, Glowa, Gold i Herkenham, 1991); i en una disminució de l'activitat dels enzims implicats en la degradació de les catecolamines (Kuchel, 1991). No obstant, quan la presència de l'estímul estressant es cronifica, aquesta reacció d'augment dels nivells d'adrenalina en plasma tendeix, en general, a disminuir (De Boer, Koopmans, Slangen i van Der Gugten, 1990; Konarska, Stewart i McCarty, 1990a, 1990b).

2.2. L'ADRENALINA I ELS PROCESSOS DE CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA

2.2. L'ADRENALINA I ELS PROCESSOS DE CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA

Existeixen una gran quantitat de tractaments i manipulacions experimentals capaces d'afectar la memòria, tant millorant com empitjorant la retenció. En general, això s'interpreta suggerint que aquestes manipulacions alteren la retenció mitjançant la modulació dels processos temps-dependents que subjauen a la consolidació de la memòria (McGaugh, 1986). Entre aquests tractaments s'inclouen l'aplicació de xocs electroconvulsius (Miller i Springer, 1971), l'estimulació de certes àrees cerebrals (Berman, 1986; Kesner, 1982; McGaugh, 1986), l'administració d'inhibidors de la síntesi de proteïnes (Davis i Squire, 1984) o de diverses substàncies que actuen d'una manera o altra sobre els sistemes hormonals i de neurotransmissió (de Wied, 1984; McGaugh, 1983, 1989a), etc.

La majoria d'aquests tractaments tant poden produir una facilitació com una disrupció de la retenció. És per aquesta raó, entre d'altres, que són considerats com a "moduladors" dels processos de consolidació de la memòria (Martinez, Schulteis i Weinberger, 1991). Sota aquest concepte de modulació, nascut en part de la necessitat de diferenciar els sistemes neurals en els quals s'emmagatzema la memòria d'aquells involucrats en aquests processos d'una manera més tròfica (Gallagher, 1984; Gold, 1984a), s'inclouen aquells sistemes que, tot i sent capaços de regular (activant, amplificant o suprimint) els canvis que es produeixen en els circuits neuronals que preserven la memòria, no contenen en si mateixos la informació específica de l'experiència, ni tampoc sofreixen cap canvi persistent a llarg termini en la seva funció (Gallagher, 1984).

En els propers apartats estudiarem l'adrenalina sota aquest punt de vista, és a dir, revisant la seva funció com a modulador dels processos de memòria.

2.2.1. L'adrenalina: Un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria

Existeix una gran quantitat de treballs en els quals s'han identificat diferents sistemes hormonals com a moduladors de la memòria. No obstant, del fet que l'alteració del normal funcionament d'un sistema hormonal (per exemple, mitjançant l'administració d'una hormona després de l'entrenament en una determinada tasca) afecti la retenció, no se'n pot concloure que aquest sistema hormonal endogen estigui implicat normalment en la modulació de la memòria. McGaugh (1983) i més tard McGaugh i Gold (1989) han proposat que per considerar que un sistema hormonal endogen està implicat d'una manera fisiològica en la modulació de l'emmagatzematge de la memòria cal que compleixi les següents condicions:

- a) La situació d'entrenament hauria d'alliberar l'hormona en qüestió.
- b) L'hormona administrada exògenament hauria de tenir més efecte quan és administrada just després de l'entrenament, és a dir, en el moment en què l'hormona endògena seria alliberada per l'entrenament.
- c) L'efecte de l'hormona exògena hauria de dependre dels nivells d'hormona endògena alliberada.
- d) Els tractaments que interfereixen l'alliberament normal de l'hormona o que actuen sobre els seus receptors haurien de tenir efecte sobre la retenció.
- e) L'efecte de la interferència sobre l'alliberament de l'hormona hauria de ser contrarrestada per l'administració de la pròpia hormona.

L'existència d'aquests sistemes endogens de modulació de la memòria jugaria un gran paper funcional, ja que permetrien que la importància d'una experiència,

reflectida en part per les seves conseqüències hormonals, modulés la força de la memòria d'aquesta experiència (McGaugh, Liang, Bennett i Sternberg, 1984).

En els propers apartats veurem que l'adrenalina compleix, en major o menor grau, tots aquests requisits i d'altres característiques que fan que pugui ser considerada com un "sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria".

2.2.1.1. Alliberació per la situació d'entrenament

Com ja hem vist (vegeu 2.1.5.2) els estímuls estressants tenen un efecte estimulants sobre l'alliberació d'adrenalina, però fins a quin punt les situacions d'aprenentatge alliberen adrenalina?

En la taula 2.2.1 es mostra un resum dels resultats obtinguts en els experiments que han estudiat l'alliberament d'adrenalina post-entrenament. Gold i van Buskirk (1978a) van realitzar un experiment en el què s'entrenava els subjectes experimentals en una tasca d'evitació passiva utilitzant diferents intensitats de xoc. Mentre que alguns dels animals de cada grup experimental realitzava una prova de retenció a les 24 hores, la resta eren decapitats 10, 30, 90 minuts o 24 hores post-entrenament i se n'extreia la medulla adrenal per tal de mesurar-hi els nivells d'adrenalina. Quan el condicionament es va realitzar amb un xoc de baixa intensitat (0.7 mA, 0.4 seg), els nivells d'adrenalina en la medulla adrenal van ser similars als què mostraven els animals del grup control que no van rebre xoc i el nivell de retenció a les 24 hores va ser baix. En canvi, quan el mateix tipus de tasca es va realitzar amb un xoc d'alta intensitat (2.0 mA, 0.4 seg), els nivells d'adrenalina van disminuir aproximadament

un 20% en els animals decapitats 10 o 30 minuts post-entrenament, i el nivell de retenció va ser considerablement alt. Aquesta disminució en l'adrenalina de la medulla adrenal s'interpreta com un augment de l'alliberació.

Probablement, el treball que aporta més informació respecte a la possible alliberació d'adrenalina per la situació d'aprenentatge és el de McCarty i Gold (1981). Aquests autors van implantar cànules en una artèria, concretament la de la cua de la rata, per tal de mesurar els nivells d'adrenalina plasmàtica immediatament, 10, 20 i 40 minuts després d'un entrenament d'assaig únic en evitació passiva. Els resultats d'aquest treball van demostrar que la simple manipulació de l'animal, en aquest cas situar-lo a la gàbia de condicionament, produïa un augment significatiu dels nivells plasmàtics d'adrenalina. Quan els animals van ser entrenats amb un xoc de baixa intensitat (0.6 mA, 0.5 seg), que com ja hem vist porta a un nivell baix de retenció, es va observar un augment significatiu de la concentració d'adrenalina plasmàtica respecte als nivells basals (entre 2 i 3 vegades superior), però que no es va diferenciar en cap de les extraccions del grup control (situat en la gàbia de condicionament, però sense rebre xoc). Per altra banda, l'entrenament realitzat amb un xoc d'alta intensitat (3.0 mA, 2.0 seg), que produeix una bona retenció, va suposar un augment de fins a 6 vegades el nivell d'adrenalina plasmàtica basal, molt superior al produït per l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat o per la simple manipulació. En tots tres casos (ausència de xoc, xoc de baixa intensitat i xoc d'alta intensitat) els nivells plasmàtics basals es van recuperar abans de 10 minuts.

Així doncs, veiem com les situacions d'entrenament produeixen una alliberació d'adrenalina per part de la medulla adrenal. I no solament això, sinó que existeix una relació entre la intensitat del xoc utilitzat i l'augment del nivell plasmàtic d'adrenalina.

Així mateix, sembla que podria existir una relació directa i positiva entre l'augment dels nivells plasmàtics d'adrenalina produït per la situació d'entrenament i la retenció posterior del condicionament: a major quantitat d'adrenalina alliberada, millor retenció. No obstant, un treball de Vogel i Harris (1991) suggereix que aquesta relació podria respondre més aviat a una relació en forma d'U invertida, més habitual en els processos de modulació de la memòria. En aquest experiment, s'estudiava l'adquisició i la retenció a les 48 hores d'un aprenentatge de fugida en un laberint aquàtic en forma de T. La novetat del treball residia en el fet de que els subjectes emprats eren rates de quarta generació criades selectivament pel fet de tenir una alta o baixa resposta dels nivells d'adrenalina i noradrenalina plasmàtiques davant de l'estrés, malgrat que no diferien en els seus nivells basals de catecolamines plasmàtiques. Els animals amb baixa reactivitat van mostrar un aprenentatge correcte, mentre que els d'alta reactivitat adrenèrgica van mostrar un baix nivell d'adquisició (relacionat fonamentalment amb una falta de motivació i amb un efecte de desesperança apresada). Però el que resulta més interessant és que d'aquells animals que durant la sessió d'entrenament van assolir el criteri d'aprenentatge establert pels experimentadors, els criats per a una alta reactivitat adrenèrgica van mostrar durant la prova de memòria un nivell de retenció molt més baix que els animals poc reactius. Cal fer constar que la manca de suficients subjectes experimentals impedeix arribar a dades concluints.

Així doncs, creiem que les dades exposades en aquest apartat no només recolzen el requisit de l'alliberació d'adrenalina per part de l'entrenament, sinó que, a més, suggereixen la possibilitat de que aquesta adrenalina moduli la retenció posterior segons una relació en forma d'U invertida; és a dir, l'augment de l'alliberació d'adrenalina per part de l'entrenament facilitaria la retenció fins a un punt màxim, sobrepassat el qual l'excés d'adrenalina alliberada empitjoraria la retenció (aquest

aspecte serà tractat amb més profunditat a l'apartat 2.2.1.2). No obstant, i malgrat que com ja hem vist la simple manipulació es capaç de produir un increment significatiu dels nivells d'adrenalina circulant (McCarty i Gold, 1981), tots aquests treballs han estat realitzats emprant condicionaments de tipus aversiu, fonamentalment evitació passiva que, tot i essent els més usuals en estudis sobre memòria, no aporten informació sobre l'alliberació d'adrenalina en aprenentatges tant diferents d'aquests com per exemple els condicionaments operants apetitius.

Taula 2.2.1. Alliberació d'adrenalina per la situació d'entrenament.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETENCIÓ	MANIPULACIONS	RESULTATS
Gold i van Buskirk (1978a)	Rates Sprague-Dawley	Evitació passiva (0.7 mA 0.4")	24 hores	- Vehicle post. - Vehicle post. i decapit. 10', 30', 90' o 24 hores post i mesura [ADR] en medulla adrenal	- Baix nivell retenció - ■ [ADR] medulla adrenal
		Evitació passiva (2 mA 0.4")	24 hores	- Vehicle post. - Vehicle post. i decapit. 10', 30' o 24 hores post i mesura [ADR] en medulla adrenal	- Alt nivell retenció - † [ADR] medulla adrenal als 10' i 30'
McCarty i Gold (1981)	Rates Sprague-Dawley	Evitació passiva: - no xoc - 0.6 mA 0.5" - 3 mA 2"		- Mesura [ADR] plasmàtica basal, 0', 10', 20' i 40' post.	- No xoc i 0.6 mA † [ADR] plasmàtica als 0' - 3 mA †† [ADR] plasmàtica als 0'
Vogel i Harris (1991)	Rates NIH criades selectivament per alta o baixa reactivitat adrenèrgica davant estrès	Laberint aquàtic en T	48 hores		- Animals amb alta reactivitat adrenèrgica tenen nivells de retenció menors que els de baixa reactivitat

[ADR] concentració d'adrenalina; post, post-entrenament; †, augment; †, disminució; ■, no alteració respecte control adequat

2.2.1.2. Efectes de l'administració d'adrenalina post-entrenament

La majoria de treballs que estudien l'efecte de l'adrenalina exògena sobre els processos d'emmagatzematge de la memòria s'han realitzat utilitzant administracions post-entrenament. Aquest moment d'administració comporta fonamentalment dos avantatges (Gold i van Buskirk, 1975; McGaugh, 1983): en primer lloc, una administració prèvia a l'entrenament podria comporta l'alteració de l'execució més que no pas dels processos de consolidació; i, en segon lloc, els tractaments post-entrenament actuen en el moment en què se suposa que la memòria s'emmagatzema o consolida. No obstant, per a la correcta interpretació de l'efecte dels tractaments administrats després de l'entrenament cal tenir les següents precaucions (McGaugh, 1989a): assegurar que el tractament no té per si mateix un efecte recompensant ni de càstig, i diferenciar els possibles efectes directes sobre l'emmagatzematge de la memòria dels relacionats amb fenòmens d'inducció de dependència d'un estat (vegeu 2.2.2.2).

Existeixen gran quantitat de treballs en els quals l'adrenalina administrada post-entrenament modula la retenció d'un condicionament (vegeu taula 2.2.2). En un experiment típic, l'animal és sotmès a un entrenament en una determinada tasca, i immediatament després de la sessió de condicionament, o en alguns casos transcorregut un cert temps, el subjecte reb una administració perifèrica d'una determinada dosi d'adrenalina. Després d'un període de descans (generalment 24 hores), el subjecte es sotmès a una sessió de retenció. Cal dir que molts dels experiments que revisarem a continuació no tenen com a únic objectiu l'estudi de l'efecte de l'adrenalina post-entrenament sobre la retenció i, per tant, alguns dels animals reben altres manipulacions, tal com indiquem a la taula 2.2.2.

Analitzarem els resultats obtinguts en aquest tipus d'experiments tenint en compte diferents aspectes com ara: a) la dependència de la dosi administrada, b) la interacció entre la dosi administrada i els nivells d'adrenalina endògena, c) la demora entre la sessió de condicionament i l'administració d'adrenalina, d) el tipus de tasca, e) el temps de retenció, i f) l'espècie animal.

a) Dependència de la dosi administrada

L'adrenalina ha mostrat tenir un efecte dosi-dependent sobre la consolidació de la memòria, és a dir, en funció de la dosi administrada l'adrenalina pot tenir un efecte facilitador o disruptor sobre la memòria. Així, en general, les dosis baixes o moderades d'adrenalina milloren la retenció, mentre que les dosis elevades l'empitjoren. Aquest efecte dosi-dependent s'ha observat en experiments realitzats amb rates i ratolins entrenats en diversos tipus de condicionament (vegeu taula 2.2.2).

Així doncs, la relació entre la dosi d'adrenalina injectada post-entrenament i l'efecte sobre la memòria sembla ajustar-se a una funció en forma d'U invertida (McGaugh, 1989a). En aquest cas el tipus de funció en U invertida no indica una simple disminució de la resposta a mida que augmentem la dosi a partir d'un cert pic, sinó que és el reflex d'un efecte "dual", ja que, com hem vist, les dosis altes tenen l'efecte contrari a les dosis moderades. Aquests efectes duals són força comuns en la modulació dels processos de memòria i s'ha proposat que serien el reflex de l'actuació de la droga sobre almenys dos grups d'accions a nivell cel·lular (un grup que facilita, i un altre que deteriora la memòria) que s'activarien en un rang de dosis diferents (Cherkin i Flood, 1988). Recordem que l'adrenalina té, en major o menor grau,

afinitat pels receptors α - i β -adrenèrgics, que podrien ser els responsables d'aquest efecte dual (vegeu 2.1.3 i 2.2.4.1).

b) *Interacció entre la dosi administrada i els nivells d'adrenalina endògena*

Com ja hem vist, l'administració d'adrenalina post-entrenament és capaç de modular la retenció de diverses tasques de forma dosi-dependent segons una corba que pot ajustar-se a una U invertida. El rang de dosis efectives depèn en bona mida de l'espècie a la què pertanyen els subjectes experimentals i de la tasca, però la direcció de l'efecte, millora o empitjorament, està relacionada fonamentalment amb els paràmetres concrets utilitzats en l'entrenament. Així, una dosi concreta que facilita la retenció d'un condicionament d'evitació passiva realitzat utilitzant un xoc moderat, empitjora la retenció quan l'entrenament es realitza emprant un xoc d'alta intensitat (de Almeida, Kapczinski i Izquierdo, 1983; Gold i van Buskirk, 1978a, 1978b; Izquierdo i Dias, 1983a).

L'explicació d'aquests fenòmens la trobem en el fet de què la pròpia situació d'aprenentatge produeix una alliberació d'adrenalina des de la medulla adrenal (vegeu 2.2.1.1). Recordem que un entrenament en evitació passiva utilitzant un xoc de baixa intensitat no produeix increments d'adrenalina en plasma diferenciables dels produïts per la pròpia manipulació, però comporta uns nivells de retenció baixos; mentre que, en el cas d'utilitzar un xoc alt, hi ha una bona retenció i un augment significatiu del contingut d'adrenalina en plasma. La injecció d'una dosi facilitadora d'adrenalina en condicions de xoc baix comporta un augment de la concentració plasmàtica d'adrenalina similar a la obtinguda pel propi entrenament en condicions de xoc d'alta

intensitat, mentre que l'augment dels nivells d'adrenalina plasmàtica és molt superior quan s'administren dosis que empitjoren la retenció (McCarty i Gold, 1981). En resum, sembla que l'adrenalina administrada després de l'entrenament es suma a l'alliberada per la pròpia situació d'aprenentatge, i és aquest nivell global el que exerceix l'efecte sobre la retenció. Quan el nivell d'adrenalina en sang és òptim (entrenament realitzat amb xoc alt, o amb xoc baix i una dosi moderada d'adrenalina) el grau de retenció és bo, i, pel contrari, quan les concentracions globals d'adrenalina plasmàtica sobrepassen el nivell òptim (xoc baix més dosi alta d'adrenalina, o xoc alt més dosi moderada d'adrenalina) es produeix una mala retenció de l'aprenentatge.

c) Demora entre la sessió de condicionament i l'administració d'adrenalina

Recordem que un dels requisits per considerar l'adrenalina com un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria és que l'adrenalina exògena sigui més efectiva quan s'administra en el moment d'alliberació de l'adrenalina endògena, és a dir, just després de l'entrenament. De fet, tots els resultats esmentats fins ara han estat obtinguts administrant l'adrenalina sense cap demora després de l'entrenament. Alguns treballs han mostrat que l'administració de dosis d'adrenalina que modulen la retenció de varies tasques quan són administrades just després de l'entrenament, perden molta potència quan l'administració es realitza 10 minuts després del condicionament, i no tenen cap efecte quan la demora s'augmenta fins 30 minuts (Gold i van Buskirk, 1975; Gold, van Buskirk i Haycock, 1977; Sternberg, Isaacs, Gold i McGaugh, 1985). Aquest efecte temps-dependent és molt freqüent en els tractaments que modulen la consolidació de la memòria i, en general, s'interpreten com una disminució monofàsica al llarg del temps de la susceptibilitat dels propis processos de memòria a ser modificats. No obstant, uns resultats que no encaixen amb aquesta explicació van

ser obtinguts per Gold, van Buskirk i Haycock (1977). Aquests investigadors van realitzar un experiment en el qual van estudiar la corba dosi-resposta de l'adrenalina administrada just després de l'entrenament en un condicionament d'evitació passiva. El resultat va mostrar l'esperada corba en forma d'U invertida. Més tard, van escollir una dosi (0.5 mg/kg) que no havia resultat efectiva, i que era major que la dosi facilitadora (0.03 i 0.05 mg/kg) però menor que la dosi disruptora (1 mg/kg), i la van injectar immediatament, 10 minuts o 30 minuts després de l'entrenament. Com ja s'esperava, l'administració immediata no va produir cap efecte sobre la retenció, però una demora de 10 minuts va derivar en una facilitació significativa de la retenció, i una demora de 30 va anular l'efecte. Aquest fenomen aparentment paradoxal podria ser explicat per la interacció, ja vista en l'apartat anterior, entre el tractament i l'adrenalina endògena fruit del propi entrenament. En el cas de l'administració immediata, les concentracions d'hormona circulant en sang sobrepassen el nivell òptim per produir una facilitació de la retenció, encara que no són suficients com per deteriorar-la; no obstant, 10 minuts després de l'entrenament la resposta fisiològica a la situació d'entrenament ha disminuït, i l'administració d'adrenalina suposa un suplement capaç de perllongar l'exposició de l'animal a nivells òptims d'adrenalina plasmàtica. Pel que fa a la manca d'efecte quan la injecció es demora 30 minuts, els autors proposen que reflecteix la pèrdua de susceptibilitat de la memòria amb el temps per a aquest tractament en particular.

d) Tipus de tasca

La modulació adrenèrgica sobre la retenció ha estat observada en una gran varietat de tasques, malgrat que, en la majoria d'estudis, el condicionament utilitzat ha estat algun tipus d'evitació passiva (vegeu taula 2.2.2), probablement pels avantatges

(aprenentatge ràpid i estable durant força temps) que aquest tipus de condicionament comporta (Gold, 1986a). En animals entrenats en evitació passiva, l'adrenalina també va impedir l'efecte disruptor d'una sessió d'extinció (Izquierdo i Pereira, 1989). El fet de què la majoria de treballs hagin utilitzat aquest tipus de condicionament podria fer pensar que l'adrenalina millora la retenció indirectament, causant una inhibició de la motricitat. No obstant, aquesta hormona també s'ha mostrat efectiva en la modificació de condicionaments amb un alt contingut motriu com l'evitació activa de dos sentits (Netto i Maltchik, 1990) i els aprenentatges aversius de reversió d'una discriminació visual en un laberint en Y (Introini-Collison i McGaugh, 1986, 1987; Introini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh, 1992).

Els tipus d'aprenentatges anteriors impliquen tasques aversives i, per tant, l'adrenalina podria estar afectant a la retenció per un possible efecte analgèsic. L'efecte sobre la sensibilitat al xoc durant la sessió de condicionament queda descartada pel fet que les administracions són post-entrenament, mentre que la possible pèrdua d'efectivitat del xoc durant la retenció pot ser descartada per la manca d'efectivitat del tractament a mida que augmenta la demora respecte a l'entrenament i, per tant, disminueix respecte a la sessió de retenció. Una altra possibilitat, segons suggereix Carey (1987), és que l'adrenalina no actui directament sobre els mecanismes de consolidació, sinó que amplifiqui d'alguna forma els efectes de l'estimulació nociva emprada en els condicionaments aversius, provocant una distorsió en la percepció de la intensitat del xoc utilitzat en l'entrenament. No obstant, hi ha dos raonaments que van clarament en contra d'aquesta idea. En primer lloc, una dosi d'adrenalina capaç d'afectar la retenció dels animals entrenats en evitació passiva no va afectar l'execució d'un grup d'animals que havien realitzat el mateix procés de condicionament d'evitació passiva, però sense utilitzar xoc (Gold, van Buskirk i Haycock, 1977). En segon lloc,

L'adrenalina és capaç de modificar la retenció d'aprenentatges en els que no existeixen estímuls aversius. Així, en un parell d'experiments de Sternberg i col·laboradors (Sternberg, Isaacs, Gold i McGaugh, 1985; Sternberg, Martinez, Gold i McGaugh, 1985) els animals experimentals privats de líquid van ser entrenats a buscar aigua al final del corredor il·luminat d'un laberint en Y. Després de la sessió d'entrenament s'els va administrar adrenalina subcutània, i es va realitzar una sessió de retenció a les 24 hores. Els animals que havien rebut adrenalina van entrar menys vegades que els controls en els corredors abans de trobar l'aigua. A més, el possible efecte de càstig o recompensa de l'adrenalina va ser descartat en un grup d'animals que, en arribar al final del corredor correcte, no trobaven aigua, però sí que rebien el tractament. Els subjectes d'aquest grup no van modificar el número d'entrades en els corredors en la prova de retenció respecte a la sessió d'entrenament.

La capacitat de l'adrenalina per millorar o disminuir la retenció de diversos tipus de tasques tant de caire aversiu com apetitiu, juntament amb l'exclusió d'altres factors que podrien estar alterant l'execució en sí mateixa durant la prova de retenció (efectes motrius, distorsió perceptual, valor de càstig o recompensa), recolzen la idea de que l'adrenalina és capaç de modular la retenció actuant sobre els processos de memòria que tenen lloc després de l'entrenament (McGaugh, 1989b).

Existeixen altres treballs que, tot i aportant noves dades sobre la modulació de la memòria per part de l'adrenalina, són de difícil classificació pel tipus de condicionament utilitzat o pel tipus de resposta mesurada. Per exemple, en un treball de Guaza, Borrell i Borrell (1986), l'adrenalina va disminuir el condicionament de preferència per una solució fluixa d'etanol (2.5%). El dia del condicionament, els animals privats d'aigua disponien de 15 minuts de lliure accés a dues ampolles amb

la solució alcohòlica. Immediatament després d'aquesta sessió, es va administrar 0.01, 0.05 o 0.1 mg/kg d'adrenalina o bé el vehicle. Els tres dies següents els animals disponien d'una sessió diària de lliure accés a dues ampolles, una amb aigua corrent i l'altra amb la solució alcohòlica. Sota aquestes condicions, les rates injectades amb vehicle van mostrar una clara preferència per la solució alcohòlica. Pel que fa als animals injectats amb adrenalina, la dosi de 0.05 mg/kg va disminuir significativament la preferència per la solució d'etanol, mentre que les dosis extremes no van tenir cap efecte. Els autors interpreten que la disminució de la preferència per la solució alcohòlica es deu a la interferència amb els mecanismes d'emmagatzematge de la informació associada amb l'estímul gustatori, ja que les diferències entre grups no podien ser explicades pel consum global de líquid, i tampoc sembla possible un efecte de càstig de l'adrenalina, ja que la dosi més alta no va tenir cap efecte. No obstant, tenint en compte la relació en forma d'U invertida que existeix entre les dosis d'adrenalina i l'efecte sobre la retenció (vegeu en aquest mateix punt els apartats a i b), creiem que no queda clar per què la dosi més alta utilitzada en aquest experiment (0.1 mg/kg) no produeix, almenys, la mateixa interferència amb els mecanismes d'emmagatzematge que la dosi intermitja (0.05 mg/kg).

Però potser l'efecte més espectacular que s'ha observat en aquest tipus d'experiments és el descrit per Weinberger, Gold i Sternberg (1984). Aquests investigadors van realitzar un condicionament clàssic sota anestèsia profunda, en el què s'aparellaven durant 10 assaigs un to de 50 db d'intensitat i 5 segons de durada amb un xoc (un tren de 50 milisegons de durada amb pulsos de 5 milisegons, i d'una intensitat entre 4 i 6 mA) a la pell de les potes posteriors. Després de la sessió es va administrar vehicle o bé 0.01, 0.1 o 1 mg/kg d'adrenalina per via subcutània. La prova de retenció es va realitzar 10 dies després, i va consistir en presentar un to

similar al del condicionament mentre els animals, privats d'aigua, tenien lliure accés a la beguda. El nivell de retenció es va mesurar com el grau de supressió condicionada de la ingesta davant del to. En els grups control no va existir supressió de la ingesta, mentre que els tres grups d'adrenalina van mostrar una disminució significativa. Proves complementàries van mostrar que l'efecte no podia ser atribuït a una disminució de la profunditat de l'anestèsia, ni a un efecte sobre la reactivitat al so. Així doncs, l'adrenalina va facilitar, o millor dit, va possibilitar la retenció d'un aprenentatge realitzat sota condicions en les que normalment els estímuls no són recordats.

Finalment, creiem que resulta important resaltar l'efecte de l'administració d'adrenalina sobre la potenciació a llarg termini (PLT). Aquest fenomen es caracteritza per un augment de la resposta post-sinàptica després de l'aplicació de trens d'alta freqüència en la neurona pre-sinàptica. L'augment es pot perllongar durant molt de temps i és considerat com un anàleg molt útil en l'estudi dels processos cel·lulars que subjauen a la consolidació de la memòria (Gold, 1989; Morris, Kandel i Squire, 1988). En un treball realitzat per Gold, Delanoy i Merrin (1984), l'adrenalina administrada perifèricament va ser capaç de facilitar el desenvolupament de potenciació a llarg termini en l'hipocamp d'una forma dosi-dependent, sense afectar les respostes evocades basals. És interessant resaltar que la dosi facilitadora en aquest treball (0,1 mg/kg) era compatible amb les dosis efectives en la majoria d'estudis conductuals ja esmentats. Aquests resultats han fet pensar que l'adrenalina perifèrica podria actuar sobre la memòria regulant algunes formes de plasticitat neuronal (Gold, 1989).

En definitiva, l'administració post-entrenament d'adrenalina és capaç de facilitar o disrompre la retenció de diferents tipus de tasques.

e) Temps de retenció

L'efecte modulador de l'adrenalina sobre la memòria s'ha estudiat, en la immensa majoria dels experiments, 24 hores després d'haver finalitzat l'entrenament (vegeu taula 2.2.2). Només en alguns casos la prova de retenció s'ha dut a terme a més llarg termini, concretament a les 48 hores (Introini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh, 1992), 1 setmana (Introini-Collison i McGaugh, 1986; Sternberg, Martinez, Gold i McGaugh, 1985), 10 dies (Weinberger, Gold i Sternberg, 1984), o 1 mes (Introini-Collison i McGaugh, 1986) després de la sessió d'entrenament. En tots aquests experiments s'ha pogut observar l'efecte modulador, ja sigui facilitador o disruptor de l'adrenalina sobre la memòria. L'administració d'adrenalina post-entrenament també ha mostrat efectes moduladors de la memòria en proves de retenció realitzades dintre d'un termini inferior a les 24 hores, en concret a les 3 hores (Izquierdo i McGaugh, 1987; Izquierdo i Netto, 1985) i a les 6 hores (Izquierdo i Ferreira, 1989; Izquierdo i Netto, 1985; Izquierdo i McGaugh, 1987; Izquierdo i Pereira, 1989). Existeixen problemes metodològics pel que fa a l'estudi dels efectes sobre la retenció immediata ja que, en aquest cas, l'administració post-entrenament es convertiria en una administració pre-retenció, amb la dificultat d'interpretació dels resultats que això implica. Només hi ha un treball que hagi afrontat aquest tema; es tracta d'un experiment de Izquierdo i Netto (1985) en el qual l'adrenalina, administrada abans de l'entrenament, no va tenir efecte sobre la retenció realitzada just després de l'entrenament. No obstant, i malgrat la manca de resultats, creiem que les dades que es puguin obtenir en aquest tipus d'experiments han de ser interpretades amb molta precaució.

Així doncs, veiem com l'administració d'adrenalina post-entrenament té un efecte perdurable o a llarg termini sobre la memòria.

f) Espècies animals

L'efecte modulador de l'adrenalina no sembla ser una característica d'una espècie o soca concreta, sinó que ha estat observat en diverses espècies i soques d'animals experimentals. Malgrat que el rang d'espècies estudiades podria ser més ampli, la modulació adrenèrgica ha estat observada en diverses soques de rates i ratolins (vegeu taula 2.2.2). De la mateixa manera, no és un efecte que depengui del sexe dels subjectes, ja que, tot i que la majoria de treballs s'han realitzat amb mascles, també s'ha observat en femelles (vegeu taula 2.2.2).

Pel que fa als humans, les dades són escasses. Sens dubte, aquesta manca d'informació es deu a la impossibilitat de realitzar estudis en diferents tasques amb un ampli rang de dosis, ja que l'adrenalina té efectes cardiovasculars que podrien resultar perjudicials pels subjectes experimentals. Tan sols hem trobat un treball on s'examinés directament l'efecte de l'adrenalina sobre la memòria. En aquest treball (Christianson i Mjorndal, 1985) s'associaven cares humanes (18 presentacions) amb 4 descriptors (nom, ocupació, afició, personalitat). Més tard es realitzava la prova de retenció bé de tipus "record", presentant cadascuna de les imatges i demanant els descriptors, o bé de tipus "reconeixement", presentant cadascuna de les cares i 4 descriptors, dels quals només 1 és el correcte. En cap dels dos tipus de proves es van trobar diferències respecte al grup control. Cal dir que, en aquests experiments, l'adrenalina (0.007

mg/kg) era injectada 2 minuts abans de començar la presentació de la primera imatge, i no en un moment posterior. A més, la prova de retenció es realitzava només 12 minuts després de l'última diapositiva.

Taula 2.2.2. Efectes de l'administració d'adrenalina post-entrenament sobre la retenció.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DOSE ADR. POST-ENTR.	DEMORA TRACT.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Cahill i McGaugh (1991)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (0.35 mA 0.7")	24 h.	- 0.1 mg/kg (ip)	Immediat	- Càrula control nivell Caudat- Putamen	- ↑
Christianson i Myrland (1985)	Humana	Associació imatges de rostres humans amb 4 descriptors	12 minuts	- 0.007 mg/kg (iv) 2' pre-entrenament			- =
de Almeida, Kapczynski i Izquierdo (1983)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step-Down" (0.3 mA)	24 h.	- 0.625 µg/rata (ip)	Immediat		- ↑
		Evit. pass. "Step-Down" (0.8 mA)	ídem	- ídem	ídem		- ↓
del Cerro i Borrell (1988)	Rates Wistar ♂	Evit. pass. "Step-through" (0.3 mA 2")	24 h.	- 0.5 mg/kg (sc)	5' post	- Salí (sc) immediatament post-entrenament	- ↑
Gold i van Buskirk (1975)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (sigua) (0.7 mA 0.35")	24 h.	- 0.001, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 mg/kg (sc)	Immediat		- 0.001 = - 0.01, 0.05 i 0.1 ↑ - 0.5 =
				- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat, 10', 30' o 2 hores post-entre.		- Immediat o 10' post ↑ - Demora superior no efecte
Gold i van Buskirk (1976)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (sigua) (0.7 mA 0.35")	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat		- ↑

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DOSE ADR. POST-ENTR.	DEMOGR. TRACT.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Gold, van Buskirk i Haycock (1977)	Ratolins Han/CR ♂	Evit. pass. (aigua) (0.45 mA)	24 h.	- 0.003, 0.001, 0.03, 0.5, 0.1, 0.3, 0.5, 1 mg/kg (sc)	Immediat		- 0.03 i 0.05 l - 1 l - Resta dosis =
				- 0.05, 0.5 mg/kg (sc)	Immediat, 10' o 30' post		- 0.05: f immediat = 10' 30' post - 0.5: = immediat, 30' post 1 10' post
Gold i van Buskirk (1978b)	Rats Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (aigua) (0.7 mA 0.4")	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat	- Salí (ip) 30' pre-entre.	- f
		Evit. pass. (aigua) (2 mA 0.4")	Idem	Idem	Idem	- Idem	- f
Gold i van Buskirk (1978a)	Rats Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (aigua) (0.7 mA 0.4")	24 h.	- 0.001, 0.1, 0.5 mg/kg	Immediat		- 0.001 = - 0.1 l - 0.5 l
				Idem	Idem	- Anàlisi [ADR] en medulla adrenal 10', 30', 90' o 24 hores post.	- En grup control i 0.001 no varien nivells - Diminució [ADR] en med. adr. en 0.1 i 0.5 als 10'
		Evit. pass. (aigua) (2 mA 0.4")	24 h.	- 0.1 mg/kg	Immediat		- 0.1 l
				Idem	Idem	- Anàlisi [ADR] en medulla adrenal 10', 30' o 24 hores post.	- En grup control disminució nivells als 10' i 30' - 0.1 disminució major que control als 10' i menor als 30'

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DOSE ADR. POST-ENTR.	DEMORA TRACT.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Gold, Delaney i Miccia (1984)	Rates Sprague-Dawley	Potenciació a llarg termini en l'hipocamp de rates anestesiades	Enregistrament de les respostes evocades durant 2 hores	- 0.01, 0.1, 1, 2 mg/kg (sc)	Després anestèsia i abans inducció potenciació		- 0.1: = resposta basal ↑ inducció PLT - 0.01, 1, 2 =
Guaza, Borrell i Borrell (1986)	Rates Wistar ♂	Condicionament de preferència per a un gust	24 h.	- 0.01, 0.05, 0.1 mg/kg (sc)	Immediat		- 0.01 = - 0.05 ↓ - 0.1 =
Intorini-Collison i McGaugh (1987)	Ratolins CFW ♂	Evit. pass. "Step-through" (0.7 mA 2")	24 h.	- 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg (ip)	Immediat		- 0.003 = - 0.01 ↓ - 0.03, 0.1 = - 0.3 ↓
		Discriminació visual en laberint en Y (0.35 mA)	24 h.	- 0.1, 0.3, 1 mg/kg (ip)	Immediat		- 0.1 = - 0.3 ↑ - 1 ↓
Intorini-Collison, Saghati, Novack i McGaugh (1992)	Ratolins CFW ♂ (Els mateixos subjectes dels 2 expe. amb 1 setmana diferència)	Evit. pass. (0.5 mA 2")	48 h.	- 0.1 mg/kg (ip)	Immediat		- ↓
		Discriminació visual en laberint en Y (0.35 mA)	idem	idem	idem		- ↓
Izquierdo i Dias (1983a)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.3 mA)	24 h.	- 5, 50 µg/kg (ip)	Immediat		- 5, 50 +
		Evit. pass. "Step down" (0.5 mA)	idem	idem	idem		- 5, 50 ↓
Izquierdo i Dias (1983c)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.5 mA)	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat	- Salí (ip) 6' pre-retest	- ↓
Izquierdo i Dias (1983b)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (1 mA)	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat	- Salí (ip) 6' pre-retest	- ↓
Izquierdo i Dias (1985)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.3 mA)	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat	- Salí (ip) 6' pre-retest	- ↓

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DOSE ADR. POST-ENTR.	DEMORA TRACT.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Izquierdo i Netto (1985)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.3 mA)	0 h.	- 5 µg/kg (ip) (administrat 6' pre.)			- ■
			3 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat		- †
			6 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat		- †
Izquierdo i McGaugh (1987)	Ratolins CFW Swiss Webster ♂	Evit. pass. (0.6 mA 2')	3 h.	- 25 µg/malef	Immediat	- Sali (ip) 2' pre-retent	- †
			6 h.	- ídem	ídem	- ídem	- †
Izquierdo, Dalmaz, Diaz i Godoy (1988)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.3 mA 2')	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	1' post	- Sali (ip) 5' pre-retent	- †
Izquierdo i Perrine (1989)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.3 mA)	6 h.	- 6.25, 125 µg/kg (ip)	Immediat	- Sali (ip) 1 hora pre.	- 6.25 † - 125 †
Izquierdo i Perrine (1989)	Rates Wistar ♀	Evit. pass. "Step down" (0.2 mA 6')	6 h.	- 5 µg/kg (ip)	Immediat	- 2 h. post. els animals són sotmesos a una sessió d'extinció, a una sessió de 10 tocs o resten en la pròpia gàbia	- † retenció en animals control, i bloqueja efecte disruptor sessió d'extinció, però no altera efecte disruptor sessió tocs
Liang i McGaugh (1983b)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. "step-through" (0.7 mA 0.5")	24 h.	- 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc)	Immediat	- Elctrodes bilaterals implantats Estría Terminal	- 0.01, 0.1, 1 †
Liang, Juler i McGaugh (1986)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. "step-through" (0.7 mA 1")	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat	- Vehicle intr. amígdala just abans adr. sc.	- †
Liang, McGaugh i Yau (1990)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. "Step through" (0.7 mA 1")	24 h.	- 0.01, 0.1, 0.5 mg/kg (sc)	Immediat	- Càndula control en la via amígdala-fojal ventral	- 0.01 ■ - 0.1 † - 0.5 ■

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DOSE ADR. POST-ENTR.	DEMORA TRACT.	ALTRES MANTPUL.	RESULTATS
McCarty i Gold (1981)	Rates Sprague-Dawley ♂	No condicionament		- 0.1, 0.5 mg/kg (sc)		- Mesura [ADR] plasmàtica basal, 5', 10', 20' i 40' post.	- 0.1 augmenta [ADR] en 5', 10', 20' i 40' post - 0.5 augmenta [ADR] molt superior a 0.1 en 5', 10', 20' i 40' post
McGaugh i Izquierdo-Collado (1986)	Ratolins	Discriminació visual en laberint en Y (0.3 mA)	24 h. 1 set. 1 mes	- 0.3, 1 mg/kg (ip)	Immediat		- Retenció 24 h, 1 set, 1 mes: 0.3 ↑ 1 1
McGaugh, Bennett, Liang, Juler i Tam (1987)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (0.6 mA 0.5")	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat	- Salí (sc) 24 i 4 h. pre.	- 1
Nedo i Maltchik (1990)	Rates Wistar ♂ i ♀	Evit. activa de dos senyals (5" av; 0.4 mA xoc) (3 sessions de 30 assaigs)	24 h.	- 5 µg/kg (ip) després de la 1ª sessió i salí després de 2ª - Salí després de la 1ª sessió i 5 µg/kg (ip) després de la 2ª	Immediat		- ADR post 1ª sessió: 1 en la 2ª sessió, i guanyament en la 3ª sessió - ADR post 2ª sessió: 1 en la 3ª sessió
		Evit. pass. "Step down" (0.3 mA, 6") (3 sessions)	idem	idem	idem		- Idem
Sternberg, Korol, Novack i McGaugh (1986)	Rates Sprague-Dawley ♂	Evit. pass. (sigua) (0.35 mA 0.7")	24 h.	- 0.01 mg/kg (sc)	Immediat	- Salí (ip) 30' pre.	- ↑
Sternberg, Jasso, Gold i McGaugh (1985)	Rates Sprague-Dawley ♂	Cond. apèlitiu de discriminació visual en laberint en Y	24 h.	- 0.01 mg/kg (sc)	Immediat	- Salí (ip) 30' pre.	- 1
	Ratolins Swiss-Webster i WW ♂	Idem	idem	idem	30' post	- Salí (ip) 30' pre.	- =

(continua)

ALTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RET.	DÒSI ADR. POST-ENTR.	DEMORA TRACT.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Sternberg, Martinez, Gold i McGaugh (1985)	Ratolins CFW ♂	Evit. pass. (0.6 mA 2")	24 h.	- 0.01, 0.1 mg/kg (sc)	Immediat		- 0.01, 0.1 I
		Cond. apèritiu discriminació visual en laberint en Y	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat		- †
	Rates Fischer (12/24 mesos)♂	Evit. pass. (0.2 mA)	1 setmana	- 0.1 mg/kg (sc)	Immediat		- †
Weinberger, Gold i Sternberg (1984)	Rates Sprague-Dawley ♂	Cond. clàssic realitzat sota anestèsia profunda	10 dies (mesura supre. cond. de la ingesta)	- 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc)	Immediat		- 0.01, 0.1, 1 possibiliten el condicionament

[ADR], concentració d'adrenalina; post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; ■, no efecte; †, facilitació retenció; ↓, disrupció retenció

2.2.1.3. Interferència en el funcionament del sistema adrenèrgic

Com ja hem comentat (vegeu 2.2.1), per tal que un sistema hormonal pugui ser considerat com a un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria, cal que la interferència en l'alliberació normal de l'hormona o bé l'actuació sobre els seus receptors produeixi alteracions en la retenció. Aquest és potser el punt on existeix més conflicte respecte a l'adrenalina.

a) Bloqueig dels receptors

Pel que fa al bloqueig dels receptors sobre els que actua l'adrenalina, els resultats són força contradictoris. Així, mentre que existeixen alguns treballs que descriuen problemes de memòria en humans tractats amb antagonistes β -adrenèrgics com a teràpia antihipertensiva (Madden, Blumenthal, Ekelund, Krantz i et-al, 1986), la majoria dels treballs realitzats amb administracions perifèriques d'antagonistes dels diferents tipus de receptors adrenèrgics en rates i ratolins no han observat efectes sobre la retenció en diferents situacions experimentals (Beatty i Rush, 1983; Decker, Gill i McGaugh, 1990; Gold i Sternberg, 1978; Gold i van Buskirk, 1978b; Introini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh, 1992; Izquierdo i Dias, 1983b; Squire, Davis i Spanis, 1980; Sternberg i Gold, 1980, 1981a; Sternberg, Gold i McGaugh, 1983; Sternberg, Isaacs, Gold i McGaugh, 1985; Sternberg, Korol, Novack i McGaugh, 1986), a excepció d'un treball de Gold, Vogt i Hall (1986) en el que l'administració de propranolol 30 minuts abans de l'entrenament va disminuir la retenció d'un condicionament d'evitació passiva quan s'utilitzava un xoc d'intensitat mitjana durant l'entrenament. Els autors del treball, que no havien observat aquest efecte amb entrenaments amb xoc de menor i major intensitat, proposaven l'existència d'un possible efecte amnèsic dels antagonistes adrenèrgics que només seria evident en determinades condicions d'entrenament. Però potser el resultat més sorprenent és el d'un treball (Sternberg, Korol, Novack i McGaugh, 1986) on l'administració intraperitoneal prèvia a l'entrenament tant de propranolol (antagonista dels receptors adrenèrgics tipus β_1 i β_2) com d'atenolol (antagonista dels receptors β_1) va produir una millora en la retenció d'un condicionament d'evitació passiva. Així doncs, veiem com la majoria dels resultats dels estudis realitzats amb antagonistes adrenèrgics són poc coherents amb la implicació de l'adrenalina endògena en la modulació dels processos

de memòria. No obstant, en revisar aquests treballs, cal tenir en compte que l'objectiu principal de la majoria dels experiments no era l'estudi de l'efecte d'un ample rang de dosis d'antagonistes adrenèrgics sobre la memòria, i és per tant possible que existeixi algun efecte no detectat per manca d'estudis adequats.

b) Interferència en l'alliberació d'adrenalina

Per esclarir el paper de l'adrenalina endògena en la modulació de la memòria resulten més interessants els treballs d'interferència en l'alliberació d'adrenalina. Tot un seguit d'estudis han observat l'efecte de l'adrenalectomia i la desmedul·lació adrenal sobre la retenció. En concret, l'efecte esperable després d'anular l'alliberació d'adrenalina seria una disminució de la retenció, però tampoc aquí aquest ha estat sempre el resultat observat (Martinez, Vasquez, Rigter, Messing, Jensen i Liang, 1980) (vegeu taula 2.2.3). La raó la podríem trobar en l'efecte diferencial tant de l'adrenalectomia com de la desmedul·lació en funció fonamentalment de dos dels paràmetres utilitzats en l'experiment: el temps transcorregut entre la intervenció quirúrgica i la sessió d'entrenament, i la intensitat del xoc utilitzat en l'entrenament.

- El temps transcorregut entre la intervenció quirúrgica i la sessió de condicionament. L'efecte disruptor de l'adrenalectomia pot ser observat o no en funció d'aquesta variable (vegeu taula 2.2.3). Per exemple, Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus (1983a) van realitzar un estudi en el què l'adrenalectomia es realitzava 4, 24, 48, 120, 162 ó 240 hores abans de l'entrenament. Els resultats van mostrar que la intervenció realitzada entre 4 i 120 hores abans de la sessió d'entrenament produïa una disminució en la retenció a les 24 hores d'un

condicionament d'evitació passiva, mentre que quan l'interval entre la intervenció i l'entrenament es perllongava més enllà de les 120 hores, no s'observava cap efecte en la retenció. Cal dir que ni l'adrenalectomia ni l'operació de control van afectar a la latència en el canvi de compartiment en els assaigs pre-entrenament respecte als animals intactes. Malgrat que algun treball no ha trobat efecte quan l'entrenament es realitzava a les 24 hores (Hall i Gold, 1990), varis experiments recolzen aquesta evolució temporal de l'efecte de l'adrenalectomia, és a dir, disrupció quan l'entrenament es realitza poc temps després de la intervenció (48 hores) (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983b; Borrell, de Kloet i Bohus, 1984; Hall i Gold, 1990), i bloqueig d'aquest efecte amnèsic quan aquest període s'allarga (192 hores) (Hall i Gold, 1990). Borrell et al. (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a) proposen que la manca d'efecte observada quan es perllonga l'interval entre la intervenció i el condicionament és deguda a un augment d'ACTH circulant que tendeix a compensar la falta de corticoesterona plasmàtica (cal recordar que l'ACTH és una hormona amb un important efecte modulador dels processos de memòria (Coll i Morgado, 1992; McGaugh i Gold, 1989)). Aquesta idea es veu recolzada per varis treballs: en primer lloc, els animals adrenalectomitzats 240 hores abans de l'entrenament, però als quals s'els havia implantat prèviament un "pellet" subcutani de 100 mg de corticoesterona que suprimia l'augment d'ACTH, van mostrar una disminució de la retenció similar als animals adrenalectomitzats 48 hores abans de l'aprenentatge (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a). En segon lloc, la desmedul·lació adrenal, que no implica un augment de l'ACTH, sí que produeix una disminució de la retenció quan es realitza 240 (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a) o fins i tot 780 (Liang i McGaugh, 1987) hores abans de l'adquisició. L'adrenalectomia i la desmedul·lació adrenal també

produceixen una disminució en l'establiment de potenciació a llarg termini en l'hipocamp, però curiosament l'efecte de l'adrenalectomia es produeix fins i tot quan la demora entre la intervenció i la inducció és superior a les 4 setmanes (Shors, Levine i Thompson, 1990).

- Intensitat del xoc utilitzat en l'entrenament: Aquest és l'altre paràmetre que determina l'efecte final de la desmedul·lació adrenal. Aquesta variable, que ja hem vist com determinava el sentit de l'efecte de l'administració d'adrenalina exògena (vegeu 2.2.1.2), és crítica per a l'observació o no de l'efecte disruptor de la desmedul·lació adrenal. La disminució de la retenció a les 24 hores produïda per la desmedul·lació adrenal s'observa quan la sessió de condicionament s'ha realitzat amb un xoc d'intensitat baixa o moderada, mentre que quan s'utilitza un xoc d'alta intensitat s'observa una clara recuperació dels nivells normals de retenció (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a; Liang i McGaugh, 1987; White i Messier, 1988). Liang i McGaugh (1987) proposen que la manca d'efecte observada quan s'utilitzen xocs d'alta intensitat poden ser atribuïbles a un efecte compensatori d'altres hormones moduladores de la memòria relacionades amb l'estrès.

Un cop vista la importància dels paràmetres d'entrenament en l'expressió de l'efecte de l'adrenalectomia sobre la retenció, cal preguntar-se quin dels sistemes hormonals alterats és la causa d'aquest efecte, però abans s'han de descartar altres possibles explicacions. Una possibilitat podria ser que l'alteració de la retenció fos deguda a una disminució de la reactivitat al xoc, però aquesta idea va ser exclosa en una sèrie de proves on es va comprovar que no existien diferències en la resposta conductual als

xocs elèctrics quan els animals rebien una operació control o una intervenció d'adrenalectomia 48, 168 o 240 hores abans de la prova conductual (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a). En un altre treball, White i Messier (1988) suggerien la possibilitat de què la pròpia intervenció quirúrgica, més que no pas l'adrenalectomia o la desmedul·lació adrenal, pogués ser la responsable del dèficit de memòria. En aquest experiment el dèficit produït per la desmedul·lació adrenal sobre un condicionament de supressió condicionada respecte als animals no operats, va ser similar al produït per la operació control. No obstant, això no concorda amb altres experiments en els quals l'adrenalectomia o la desmedul·lació van produir dèficits de retenció respecte a l'operació control (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a, 1983b; Borrell, de Kloet i Bohus, 1984; Hall i Gold, 1990; Liang, Juler i McGaugh, 1986; Liang i McGaugh, 1987), ni tampoc amb un experiment on s'inclouïa un grup d'animals intactes que va mostrar una retenció similar al grup amb operació control (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a). Així doncs, sembla que l'explicació dels dèficits de memòria produïts per l'adrenalectomia cal buscar-la en l'alteració d'algun dels sistemes hormonals de l'escorça adrenal (corticoesteroids) o de la medulla adrenal (catecolamines adrenals, pèptids opioïds). Borrell i col·laboradors (1983a) aporten varis experiments que suggereixen que la principal hormona implicada és l'adrenalina. En primer lloc, l'efecte no sembla degut a la falta de corticoesterona plasmàtica ni als receptors de glucocorticoids cerebrals, ja que animals adrenalectomitzats 48 abans del condicionament sotmesos a un tractament de substitució de corticoesterona (solució de corticoesterona com a única ingesta líquida, implantació subcutània d'un pel·let de corticoesterona, o administració post-entrenament de corticoesterona subcutània) o amb un pel·let de dexametasona implantat subcutàniament, van mostrar la mateixa disminució de la retenció que els adrenalectomitzats no tractats (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a; Borrell,

de Kloet i Bohus, 1984). En segon lloc, tal i com ja hem vist més amunt, la simple desmedul·lació adrenal 48 hores abans de l'entrenament comporta dèficits en la retenció similars als produïts per l'adrenalectomia (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a). Cal fer constar que, malgrat que no van existir diferències estadísticament significatives entre la retenció dels animals adrenalectomitzats i la dels desmedul·lats, el poder amnèsic de la desmedul·lació sembla ser quelcom menor. A més, l'administració perifèrica d'adrenalina post-entrenament en rates adrenalectomitzades o desmedul·lades és capaç de bloquejar el dèficit de memòria provocat per aquestes intervencions d'una forma dosi-dependent, és a dir, dosis molt baixes no tenen efecte, dosis mitjanes i altes bloquegen el dèficit, i dosis molt altes provoquen novament un dèficit en la retenció (Borrell, de Kloet i Bohus, 1984; Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a, 1983b). Aquest dèficit de memòria en els animals intervinguts i tractats amb una dosi molt alta d'adrenalina post-entrenament probablement no és degut a una manca d'eficàcia de la dosi, sinó a un efecte amnèsic de l'excés d'adrenalina. Finalment, el dèficit provocat per l'adrenalectomia sobre l'establiment de potenciació a llarg termini en l'hipocamp no va ser bloquejat per un tractament substitutori de corticoesterona (Shors, Levine i Thompson, 1990).

Així doncs, veiem com l'adrenalectomia i la desmedul·lació adrenal afecten negativament la retenció i que en aquest efecte, que no és observable quan l'entrenament es realitza molt temps després de la intervenció en el cas de l'adrenalectomia o quan el condicionament implica un xoc d'alta intensitat, hi representa un paper principal la manca d'adrenalina.

Taula 2.2.3. Efectes de l'adrenalectomia i la desmedul·lació adrenal sobre la retenció.

AUTORS	TASCA	INTERVENCIÓ I DEMORA INTERVENCIÓ-ENTRENAMENT	ALTRES MANIPULACIONS	RESULTATS
Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus (1983b)	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX (48 h)	- ADR 0.0025, 0.05, 50 µg/kg (sc) post-entre.	- ADX ↓ - ADX + 0.0025 µg/kg ↑ - ADX + 0.05 µg/kg = - ADX + 50 µg/kg =
Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus (1983a)	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- Intacte, SHAM, ADX (4, 24, 48, 72, 120, 168, 240 h)	- Dos grups addicionals d'animals d'ADX (48 h) amb tractament de corticoesterona (20 i 100 µg/kg) en líquid de la dieta	- SHAM 4, 24, 48, 72, 120, 168, 240 h = - ADX 4, 24, 48, 72, 120 h ↓ - ADX 168, 240 h = (petita i no significativa en 168 h) - ADX (48 h) + corticoesterona ↑
	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX (48 h)	- Corticoesterona 0.3, 3 mg/kg post. (sc)	- ADX ↓ - ADX + Corticoesterona (0.3, 3 mg/kg) ↑
	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX (48 h per tractament amb dexametasona, i 48, 240 h per tractament amb corticoesterona)	- Implantació de pel·leta subcutània de corticoesterona (100 mg) o dexametasona (25 mg/kg) 48 h abans ADX	- ADX 48 h: ADX ↓ ADX + Corticoesterona ↓ ADX + Dexametasona ↓ - ADX 240 h: ADX = ADX + Corticoesterona ↓
	Evit. pass. (0.5 mA 2") (1 mA 2")	- SHAM, ADX (48 h)		- ADX 48 h: Xoc 0.5 mA ↓ Xoc 1 mA = (petita i no signif.)
	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADXM (48, 240 h)		- ADXM 48 h ↓ - ADXM 240 h ↓
	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX, ADXM (48 h)	- ADR 0.0005, 0.005, 0.05, 0.5, 5, 50 µg/kg (sc) post. en ADX - ADR 0.5, 5, 50, 500 µg/kg (sc) post. en ADXM - Vehicle (sc) post. en intacte	- ADX ↓ ADX + 0.0005 µg/kg ↓ ADX + 0.005, 0.05, 0.5, 5 µg/kg = ADX + 50 µg/kg ↓ - ADXM ↓ ADXM + 0.5 µg/kg ↓ ADXM + 5 µg/kg = ADXM + 50, 500 µg/kg ↓
	Comprovació de reactivitat al xoc en varies proves		- SHAM, ADX (48, 168, 240 h)	

(continua)

AUTORS	TASCA	INTERVENCIÓ I DEMORA INTERVENCIÓ-ENTRENAMENT	ALTRES MANIPULACIONS	RESULTATS
Borrell, de Kloet i Bohus (1984)	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADR (48 h)	- ADR 0.005, 0.05, 0.5, 5, 50, 500 µg/kg post. (sc) - Corticosterona 0.3 mg/kg (sc) 1 hora pre. - Dexametasona 0.3 mg/kg (sc) 1 hora pre.	- ADR ↓ - ADR + ADR 0.005, 0.05, 0.5, 5 µg/kg = - ADR + ADR 50, 500 µg/kg ↓ - ADR + Corticosterona ↓ - ADR + Dexametasona ↓
Hall i Gold (1990)	Evit. pass. (0.5 mA 2")	- SHAM, ADR (24, 48, 192 h)		- ADR 24 h = (peina ↓ no signif.) - ADR 48 h ↓ - ADR 192 h =
Liang, Juler i McGaugh (1986)	Evit. pass. (1 mA 1")	- SHAM, ADXM (24 h)	- Glucosa intra-amigdala	- ADXM ↓
Liang i McGaugh (1987)	Evit. pass. (0.5 mA 1") (0.64 mA 1") (0.75 mA 1")	- SHAM, ADXM (360 h)		- ADXM Xoc 0.5, 0.64 mA ↓ Xoc 0.75 mA =
Martinez, Vasquez, Rigter, Messing, Jensen, Liang i McGaugh (1980)	Evit. pass (0.5 mA 1") (0.75 mA 1")	- SHAM, ADXM (168 h)	- Vehicle post. (ip)	- ADXM =
Shors, Levine i Thompson (1990)	Inducció potenciació llarg termini en lesques hipocamp	- Intacte, ADR (4 setmanes)	- Tractament substitutori de corticosterona (4, 40, 160 µg/ml) en el líquid de la dieta	- ADR ↓ establiment potenciació a llarg termini - ADR + Corticosterona ↓
	Inducció potenciació llarg termini en lesques hipocamp	- Intacte, ADXM (4 setmanes)		- ADXM ↓ establiment potenciació a llarg termini
White i Messier (1983)	Condicionament clàssic (Supressió cond. beguda) (0.6, 0.8, 2 mA) (2 i 10 aparellam.)	- Intacte, SHAM, ADXM (?)		- ADXM 2 mA 10 aparellaments = 2 mA 2 aparellaments ↓ - ADXM i SHAM ↓ similars

ADR, adrenalectomia; ADXM, desmedul·lació adrenal; SHAM, operació control; ADR, adrenalina; =, no diferència respecte control apropiat; post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; ↓, disminució respecte control apropiat

2.2.1.4. Adrenalina i dèficits de memòria relacionats amb l'edat

La capacitat per retenir la informació recent adquirida durant un període de temps més o menys llarg no és igual al llarg de la vida d'un individu, sinó que presenta una evolució ontogenètica natural. Aquestes diferències es manifesten especialment en un dèficit de memòria en els animals inmadurs i en els animals "vells". En aquest apartat revisarem quina és la implicació de l'adrenalina com a sistema endogen de modulació de la memòria en aquests "dèficits de memòria relacionats amb l'edat".

a) *Dèficits de memòria en els animals inmadurs*

Els animals inmadurs obliden més ràpidament que els animals adults; és el que s'anomena "amnèsia infantil" (Gold, Murphy i Cooley, 1982). En general, podem pensar que aquest dèficit té dues possibles explicacions. En primer lloc, és possible que els mecanismes d'emmagatzematge de la memòria necessaris per a una bona retenció a llarg termini, per exemple 24 hores, no hagin madurat encara i que, per tant, no siguin funcionals. En segon lloc, podem pensar que aquests sistemes sí es troben correctament desenvolupats, però no aquells que els modulen potenciant l'emmagatzematge. Gold, Murphy i Cooley (1982) van realitzar un treball en el que s'estudiaven aquestes dues possibilitats (vegeu taula 2.2.4.A). En un primer experiment van observar com rates de 14 dies d'edat entrenades en un condicionament d'evitació passiva no mostraven cap record de la tasca quan la prova de retenció es va realitzar 1 o 24 hores després. Per contra, quan l'entrenament es realitzava als 16 dies d'edat, els animals mostraven una bona retenció al cap d'una hora, però no en la prova realitzada a les 24 hores. Animals entrenats als 20, 24 o 80 dies d'edat van

mostrar una correcta retenció en els dos intervals (1 o 24 hores). Així doncs, la capacitat de retenció d'un condicionament d'evitació passiva mostrava una clara evolució ontogenètica, millorant espectacularment entre els 14 i 20 dies d'edat. Concretament, com hem vist, els animals de 16 dies eren capaços d'aprendre i realitzar la resposta apresada poc després de l'entrenament, però no a les 24 hores. Per aquesta raó, els mateixos investigadors van realitzar un segon experiment amb animals de 16 dies d'edat, en el qual s'analitzava el possible efecte modulador de diverses dosis (0.01, 0.1, 1 i 2 mg/kg) d'adrenalina administrades post-entrenament sobre la retenció a les 24 hores. Els resultats van mostrar com l'adrenalina facilitava la memòria d'una manera dosi-dependent, d'una forma similar al que succeeix en els adults, conseguint-se una reversió de l'amnèsia només amb dosis intermitges. Sembla, doncs, que l'adrenalina injectada post-entrenament actuaria mimetitzant la resposta endògena que es dona de forma natural en els adults. Les dades obtingudes en aquests experiments suggereixen que els mecanismes del sistema nerviós central necessaris per l'emmagatzematge de la informació maduren abans que el sistema modulador de l'adrenalina que promou aquest emmagatzematge. Una altra dada d'aquest mateix treball que recolza aquesta idea és el fet que, mentre que en els adults l'entrenament amb un xoc d'alta intensitat comporta un augment dels nivells d'adrenalina en sang i una millora de la retenció respecte a l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat (vegeu 2.2.1.1), les rates de 16 dies entrenades amb un xoc d'alta intensitat no van mostrar una millora en la retenció a les 24 hores. Presumiblement, aquesta manca de millora de la retenció davant d'un xoc d'alta intensitat és deguda a la inexistència d'un augment de l'adrenalina en sang. A més, en altres treballs s'ha vist que la resposta a l'estrés no madura fins als 16-20 dies d'edat (Black, Bloom i Hamill, 1978; Chalmers i Levine, 1974), la qual cosa també recolza la hipòtesi de què el sistema adrenèrgic modulador de la memòria encara no ha madurat.

Així doncs, els dèficits de memòria que mostren els animals inmadurs són deguts en un primer moment a una manca de desenvolupament dels mecanismes d'emmagatzematge de la informació, però un cop aquests han madurat, existeix un període on, malgrat existir els mecanismes necessaris per l'emmagatzematge, aquest no és promogut per la immaduresa dels sistemes moduladors endògens com l'adrenalina.

b) Dèficits relacionats amb la vellesa

A més de l'amnèsia infantil, també existeix una pèrdua de memòria lligada a l'envelliment fisiològic. En aquesta deficiència, que cada cop és més tractada com a una entitat ben definida i diferenciada de la pèrdua de memòria patològica, la pèrdua cognitiva és modesta en comparació amb la demència, però la magnitud de la pèrdua "normal" pot ser molt evident en mesures selectives de memòria (McEntee i Crook, 1990). L'edat d'inici i el ritme de davallada de la memòria depèn de l'individu i de la tasca i forma d'evaluació que s'utilitzi (Hock, 1987). De la mateixa forma que succeïa en els animals inmadurs, hem de tenir present un doble mecanisme a l'hora d'explicar aquesta disminució fisiològica de la memòria. Per una part, existeix una certa degeneració dels mecanismes cerebrals d'emmagatzematge de la informació, però, a més, els sistemes neuroendocrins que els modulen estan alterats (Gold i Stone, 1988). Malgrat que la major part de la recerca s'ha focalitzat en la degeneració dels sistemes colinèrgics, també existeix un patró irregular d'alliberació de catecolamines respecte als animals joves; per exemple, existeix una disminució de l'alliberament d'adrenalina davant de l'estrés (McCarty, 1981). En una sèrie d'experiments (vegeu taula 2.2.4.B) Sternberg, Martinez, Gold i McGaugh (1985) van estudiar com

L'adrenalina podia millorar els dèficits de memòria en animals vells. En concret, els ratolins de 24 mesos d'edat mostraven una retenció inferior als de 4 mesos quan es realitzava una prova de retenció d'un condicionament d'evitació passiva al cap de 1, 7 o 14 dies després de l'entrenament. En un experiment posterior van mostrar que la injecció subcutània d'adrenalina post-entrenament igualava la retenció a les 24 hores dels dos grups d'animals (no es va realitzar l'experiment amb retencions als 7 i 14 dies). Els mateixos resultats van ser obtinguts amb rates de 70 dies, 12 i 24 mesos d'edat, en un experiment on els animals eren entrenats en evitació passiva i es mesurava la retenció 1 setmana després, així com amb ratolins de 4 i 24 mesos d'edat entrenats en un condicionament apetitiu de discriminació en un laberint en Y, on la prova de retenció es realitzava 24 hores després.

En resum, les diferències (manca de desenvolupament o disminució de la resposta) en l'alliberació d'adrenalina davant de la situació d'entrenament respecte als animals adults, podria explicar en part els dèficits de memòria observats en els animals en diferents moments de l'evolució ontogenètica.

Taula 2.2.4. A. Dèficits de memòria en els animals inmadurs.

AUTORS	ANIMALS	EDAT	TASCA I TEMPS RETENCIÓ	TRACTAMENT	RESULTATS
Gold, Murphy i Cooley (1982)	Rates	14, 16, 20, 24, 80 dies	Evitació passiva (0,6 mA 0,8") (1, 24 hores)		<ul style="list-style-type: none"> - 14 dies edat: RT 1, 24 h. † - 16 dies edat: RT 1 h. † RT 24 h. † - 20, 24, 80 dies edat: RT 1, 24 h. †
		16 dies	Evitació passiva (0,6 mA 0,8") (24 hores)	• ADR. 0,01, 0,1, 1, 2 mg/kg (sc) post.	<ul style="list-style-type: none"> - 0,01 mg/kg † - 0,1, 1 mg/kg † - 2 mg/kg †
		16 dies	Evitació passiva (3mA 2") (24 hores)		<ul style="list-style-type: none"> - † (Mala retenció similar a emparellament amb xoc baix)

Taula 2.2.4. B. Dèficits de memòria en els animals vells.

AUTORS	ANIMALS	EDAT	TASCA I TEMPS RETENCIÓ	TRACTAMENT	RESULTATS
Sternberg, Martinez, Gold i McGaugh (1985)	Ratolins	4, 24 mesos	Evitació passiva (0.6 mA 2") (1, 7, 14 dies)		- 4 mesos edat: RT 1 dia † RT 7, 14 dies † - 24 mesos edat: RT 1, 7, 14 dies †
			Evitació passiva (1 mA 2") (2 hores, 1, 7, 14 dies)		- 4 mesos edat: RT 2 h., 1, 7, 14 dies † - 24 mesos edat: RT 2 hores † RT 1, 7, 14 dies †
			Evitació passiva (0.6 mA 2") (24 hores)	ADR 0.01, 0.1 mg/kg (sc) post	- 4, 24 mesos edat: 0.01, 0.1 † (24 mesos + ADR 0.1 mg/kg retencions superiors a 4 mesos + Vehicle)
			Condicionament apètitic de discriminació visual en laberint en Y (24 hores)	ADR. 0.1 mg/kg (sc) post	- † tam en 4 com en 24 mesos
	Rates	70 dies, 12, 24 mesos	Evitació passiva (0.2 mA 0.4") (1 setmana)	ADR. 0.1 mg/kg (sc) post	- En animals amb salí: RT 24 m < 12 m < 70 d - En animals amb ADR RT 24m = 12m = 70 d

post, post-entrenament; RT, retenció; †, bona retenció; ‡, mala retenció

2.2.2. Efectes de l'administració d'adrenalina prèvia a la sessió de retenció

Fins ara hem revisat experiments i hipòtesis que relacionen l'adrenalina present en un període relativament curt després de l'entrenament i els processos de consolidació i emmagatzematge de la memòria. Però l'adrenalina també pot afectar el resultat de la sessió de retenció quan s'administra tot just abans d'aquesta prova.

2.2.2.1. Efectes sobre la recuperació de la informació

En la comparació dels resultats obtinguts als treballs que presentarem a continuació cal tenir en compte que no tots seguien el mateix disseny experimental, ja que l'objectiu principal de la majoria no era estudiar directament l'efecte de l'administració d'adrenalina pre-retenció, i, per tant, alguns dels grups havien rebut una o varies administracions de vehicle en algun moment del disseny experimental (vegeu taula 2.2.5).

Existeixen varis treballs en els quals l'adrenalina administrada de forma sistèmica poc temps abans de la prova de retenció va ser capaç de facilitar l'execució de la tasca en aquesta sessió. Per exemple, aquest efecte es va observar en la sessió de retenció realitzada 24 hores després d'un entrenament en evitació passiva (de Almeida i Izquierdo, 1984; Izquierdo i Dias, 1985; Izquierdo, Dalmaz, Dias i Godoy, 1988; Izquierdo i Ferreira, 1989). Altres treballs on la sessió de retenció també es realitzava 24 hores després del mateix tipus de condicionament no van trobar cap efecte en administrar adrenalina pre-retenció (Izquierdo i Dias, 1983b, 1983c). L'absència d'efectes en aquests darrers experiments creiem que podria ser deguda no solament a la utilització d'una dosi inadequada, sinó també al fet que en aquests treballs es va imposar un màxim en la latència de resposta en la prova de retenció potser massa baix, la qual cosa va fer que tant el grup amb administració d'adrenalina pre-retenció com el grup vehicle mostressin el mateix nivell de retenció (el màxim possible), emmascarant així una possible facilitació produïda per l'administració pre-retenció. L'adrenalina administrada abans de la prova de retenció també ha mostrat tenir efectes facilitadors en un entrenament de supressió condicionada, en el qual es mesurava la inhibició de la conducta quan es presentava un to prèviament associat amb un xoc

(Izquierdo, Barcik i Brioni, 1989). A més, en aquest darrer treball, l'adrenalina va ser capaç de bloquejar l'efecte disruptor d'una sessió de camp obert realitzada entre la sessió d'entrenament i la sessió de retenció. Aquesta acció antiamnèsica de l'adrenalina també s'ha mostrat en un experiment on l'efecte disruptor de la adrenalectomia va ser contrarrestat per una administració sistèmica d'adrenalina pre-retenció (Borrell, del Cerro, Guaza, Zubiaur, de Wied i Bohus, 1985).

L'efecte facilitador també s'observa quan existeix una demora inferior a les 24 hores entre la sessió de condicionament i la de retenció, però no en tots els intervals. Per exemple, l'administració pre-retenció d'adrenalina va facilitar un condicionament d'evitació passiva quan el període entrenament-retenció era de 6 hores, però no quan aquest interval s'escurçava fins a les 3 hores (Izquierdo i McGaugh, 1987; Izquierdo i Netto, 1985).

Generalment, aquestes dades s'interpreten suggerint que l'adrenalina administrada abans de la prova de retenció facilita la recuperació de la informació (de Almeida i Izquierdo, 1984). No obstant, cal ser molt prudent a l'hora d'interpretar els resultats dels tractaments pre-retenció, ja que és molt difícil distingir entre els efectes sobre el record i altres efectes que poden estar influenciant l'execució en la sessió de retenció, especialment quan l'única mesura de retenció és la latència de resposta (McGaugh, 1989a).

Finalment, cal remarcar que no hem trobat cap treball on l'adrenalina pre-retenció produís una disminució de l'execució. Això podria ser degut a que l'adrenalina pre-retenció només causa un efecte facilitador, o bé, més probablement, a la manca

d'estudis exhaustius amb un ample rang de dosis que poguessin posar de manifest un efecte disruptor de l'administració de dosis altes d'adrenalina.

Taula 2.2.5. Efectes de l'administració d'adrenalina pre-retenció.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	DOSE ADR. PRE-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Borrell, del Corno, Guaza, Zubizar, de Wied i Bobus (1985)	Rates	Evit. pass.	24 hores	- 0.0025, 0.05, 50 µg/kg (ip)	- ADX 48 pre-entrenament	- ADX † - ADX + 0.0025 † - ADX + 0.05 = - ADX + 50 †
de Almeida i Izquierdo (1984)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA)	24 hores	- 0.625 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- †
Izquierdo, Barcik i Brioni (1989)	Ratolins	Condicionament clàssic (supressió sonolacionada)	24 hores	- 1 µg/ratolí (ip)	- Sessió camp obert immediatament post-entre. (a més grup control)	- Grup control: ADR † - Grup camp obert: Vehicle † ADR =
Izquierdo, Dalenaz, Dias i Godoy (1986)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA 2")	24 hores	- 5 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- †
Izquierdo i Dias (1983c)	Rates	Evit. pass. (0.5 mA)	24 hores	- 0.2 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- =
Izquierdo i Dias (1983b)	Rates	Evit. pass. (1 mA)	24 hores	- 5 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- =
Izquierdo i Dias (1985)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA)	24 hores	- 5 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- †
Izquierdo i McGaugh (1987)	Ratolins	Evit. pass. (0.6 mA 2")	3 hores	- 25 µg/ratolí (ip)	- Vehicle (ip) post-entre.	- =
			6 hores	- idem	- idem	- †
Izquierdo i Netto (1985)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA)	3 hores	- 5 µg/kg		- =
			6 hores	- idem		- †
Izquierdo i Pereira (1989)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA 6")	6 hores	- 125 µg/kg (ip)	- Vehicle (ip) 1 h. pre-entre. i immediat post-entre.	- †

†, facilitació; ‡, disruptió; =, sense diferències respecte al control adequat

2.2.2.2. Fenòmens de dependència d'un estat

Des de fa molt temps es coneixen amnesies que poden ser explicades pel fenomen conegut com "aprenentatge dependent d'un estat" (Overton, 1991). En síntesi, la informació d'un aprenentatge realitzat sota l'estat generat per un tractament determinat, generalment alguna droga, només pot ser recuperada correctament quan aquest estat és reproduït en la sessió de retenció. L'efecte és atribuïble a les propietats de la droga com a estímul, i poden ocórrer independentment de les seves influències sobre l'adquisició, la memòria i l'execució (Izquierdo i Dias, 1983c). De forma similar, i tenint en compte els canvis neuroquímics i hormonals que acompanyen l'entrenament, alguns autors han proposat que la relació entre l'estat endogen que es desenvolupa després de l'entrenament i el que es desenvolupa abans i durant la sessió de retenció determina la possibilitat de recuperar o no la informació emmagatzemada (Izquierdo, 1984). Com més gran sigui la semblança entre aquests dos estats endògens, millor serà la recuperació de la informació i, per la mateixa raó, com menys similitud existeixi entre ambdós, menor serà la possibilitat d'una correcta recuperació.

Alguns treballs han suggerit la possibilitat de què l'empitjorament de l'execució en la prova de retenció produïda per un excés d'adrenalina en el període post-entrenament (xoc alt més dosi baixa, o bé xoc baix més dosi alta) sigui degut a l'establiment d'un fenomen de dependència d'estat (vegeu taula 2.2.6). Si aquest fos el cas, l'apropament de l'estat neuroendocrí en el moment de la retenció a l'estat creat per la dosi d'adrenalina post-entrenament aconseguiria bloquejar l'amnèsia. Aquesta similitud d'estats s'aconsegueix amb una nova administració d'adrenalina abans de la sessió de retenció. En efecte, aquest ha estat el resultat de varis experiments realitzats amb un

condicionament d'evitació passiva, on l'administració d'una dosi d'adrenalina pre-retenció va bloquejar la disrupció de l'execució causada per un excés d'adrenalina durant el període post-entrenament (Izquierdo i Dias, 1983b, 1983c; Izquierdo i Ferreira, 1989; Izquierdo i McGaugh, 1987). Izquierdo i Dias (1983c) van mostrar que l'efecte de l'administració pre-retenció d'adrenalina sobre aquest tipus d'amnèsia és dosi-dependent. Així, dosis entre el 20 i el 30% de l'administrada post-entrenament produeixen una recuperació parcial de l'amnèsia, mentre que quan s'administra una dosi del 60 o 100% de l'administrada post-entrenament, la recuperació és total. Malgrat que en alguns d'aquests treballs la facilitació produïda per la pròpia administració d'adrenalina pre-retenció podria explicar el bloqueig de la disrupció causada per un excés d'adrenalina post-entrenament mitjançant una facilitació de la recuperació de la memòria residual en els animals tractats, creiem que aquesta possibilitat queda exclosa pels resultats d'un treball d'Izquierdo i McGaugh (1987), on no només es va bloquejar l'efecte disruptor de l'excés d'adrenalina post-entrenament, sinó que el tractament combinat (adrenalina post-entrenament més adrenalina pre-retenció) va produir una facilitació de la retenció superior a la simple administració pre-retenció.

El fet de què quan s'administra adrenalina pre-retenció els animals siguin capaços de mostrar una retenció correcta és interpretat com una demostració de què l'adrenalina post-entrenament no havia afectat els mecanismes d'emmagatzematge, sinó que n'havia alterat la possibilitat d'una posterior recuperació (Izquierdo i Dias, 1983c). Els efectes de dependència de l'estat endogen, que tenen lloc a més dels efectes sobre la consolidació (Izquierdo i Dias, 1983c), només poden explicar en part l'empitjorament de l'execució en la prova de retenció dels animals tractats amb dosis altes d'adrenalina post-entrenament, però no la facilitació produïda per dosis baixes

o moderades. En aquest darrer cas (administració de dosi baixa d'adrenalina post-entrenament i res o vehicle pre-retenció), la facilitació es produeix malgrat l'augment de la diferència entre l'estat post-entrenament i pre-retenció (Izquierdo i McGaugh, 1987; McGaugh, 1989a), i, com ja hem dit, la hipòtesi de la dependència d'estat suposa que existeix una millor retenció quan més similars són els estats post-entrenament i pre-retenció.

Taula 2.2.6. Disrupció de la retenció per l'administració de dosis altes d'adrenalina post-entrenament com un fenomen de dependència d'estat.

AUTORS	SUBJ.	YASCA	TENPS RETEN.	DOSE ADR POST-ENTRE.	DOSE ADR PRE-RET.	ALTRES MANIP.	RESULTATS
Izquierdo i Dias (1983c)	Rates	Evit. pass. (0.5 mA)	24 hores	• 5 µg/kg (ip)	• 0.5, 1, 2, 3, 5 µg/kg (ip)		• Post † • Post + 0.5 pre † • Post + 1, 2 pre † (però retencions superiors a ADR post + Vehicle pre) • Post + 3, 5 pre =
Izquierdo i Dias (1983b)	Rates	Evit. pass. (1 mA)	24 hores	• 5 µg/kg (ip)	• 5 µg/kg (ip)		• Post † • Post + Pre =
Izquierdo i McGaugh (1987)	Ratolins	Evit. pass. (0.6 mA 2")	3 hores	• 25 µg/ratolí (ip)	• 25 µg/ratolí (ip)		• Post † • Post + Pre =
			6 hores	idcm	idcm		• Post † • Post + Pre †
Izquierdo i Perrin (1989)	Rates	Evit. pass. (0.3 mA 6")	6 hores	• 125 µg/kg (ip)	• 125 µg/kg (ip)	• Vehicle 1 h. pre-entre.	• Post † • Post + Pre =

†, facilitació; †, disrupció; =, sense diferències respecte al control adequat

S'ha proposat que tant l'efecte facilitador de l'adrenalina pre-retenció com l'acció antiamnèsica de l'administració pre-retenció sobre l'efecte d'un excés d'adrenalina post-entrenament, és a dir, els fenòmens de dependència de l'estat, no dependrien directament de l'adrenalina, sinó que es deurien a l'establiment d'una dependència de

l'estat de les β -endorfines cerebrals. Aquesta hipòtesi sembla raonable si tenim en compte que les β -endorfines cerebrals (que són alliberades per la situació d'entrenament en proporció a la novetat de la tasca, però no en la sessió de retenció, excepte que existeixi algun canvi respecte al moment del condicionament), produeixen un efecte sobre la memòria degut a l'asimetria entre aquests dos moments (entrenament-retenció), és a dir, degut a l'establiment d'un fenomen de dependència d'estat (Izquierdo, 1984; Izquierdo i Dias, 1985). A més, l'administració perifèrica d'adrenalina produeix alliberació de β -endorfina cerebral (Carrasco, Dias, Perry, Wofchuk, Souza i Izquierdo, 1982). Alguns dels aspectes que recolzen aquesta possible implicació de la β -endorfina cerebral en l'efecte de l'adrenalina són els següents (vegeu taula 2.2.7):

- L'administració simultània de naloxona (un antagonista dels receptors opioïds) bloqueja l'efecte deteriorant d'un excés d'adrenalina post-entrenament, mentre que la coadministració de β -endorfina el potencia (Introini-Collison i McGaugh, 1987; Izquierdo i Dias, 1983a; Izquierdo i McGaugh, 1987).
- L'exposició a un experiència novedosa 1 hora abans del condicionament produeix una depleció de β -endorfina, que bloqueja l'efecte deteriorant d'una dosi alta d'adrenalina post-entrenament (Introini-Collison i McGaugh, 1987).
- L'efecte facilitador de l'adrenalina pre-retenció és bloquejat per l'administració simultània de naloxona o naltrexona (Izquierdo, Dalmaz, Dias i Godoy, 1988; Izquierdo i Dias, 1985; Izquierdo i McGaugh, 1987; Izquierdo i Netto, 1985).
- L'administració simultània de naltrexona i adrenalina pre-retenció bloqueja l'efecte antiamnèsic d'aquesta última sobre els animals tractats amb dosis altes d'adrenalina post-entrenament (Izquierdo i McGaugh, 1987).

La implicació de la dependència de l'estat de les β -endorfines cerebrals no exclou l'existència d'un fenomen de dependència de l'estat de la pròpia adrenalina. Izquierdo i McGaugh (1987) van mostrar que quan la prova de retenció es realitza 3 hores després de l'entrenament, moment en el qual les influències opioides sobre la retenció encara no són manifestes (Izquierdo i Netto, 1985), l'efecte deteriorant de dosis altes d'adrenalina post-entrenament no era bloquejat per la coadministració de naltrexona. Per la seva part, l'administració pre-retenció d'adrenalina no tenia efecte sobre la recuperació per si mateixa, però sí era capaç de revertir l'amnèsia causada per l'excés d'adrenalina post-entrenament. Aquest efecte antiamnèsic tampoc era bloquejat per la naltrexona. Així doncs, la prova de retenció realitzada a les 3 hores va posar de manifest l'establiment d'un fenomen de dependència de l'estat de l'adrenalina (vegeu taula 2.2.7).

Si bé les β -endorfines cerebrals, com hem vist, jugarien un paper important en la disrupció de la memòria quan s'administren dosis altes d'adrenalina post-entrenament, en canvi sembla que no intervindrien en la facilitació produïda per l'administració de dosis baixes d'adrenalina post-entrenament. Així, l'administració de dosis facilitadores d'adrenalina post-entrenament no solament bloqueja l'efecte disruptor de la β -endorfina (Introini-Collison i McGaugh, 1987), sinó que a més potencia la facilitació produïda per naloxona (Izquierdo, Dalmaz, Dias i Godoy, 1988; Izquierdo i Dias, 1983a, 1985), fins al punt que dosis post-entrenament d'adrenalina i naloxona, subefectives quan són administrades per separat, produeixen una facilitació de la retenció quan són administrades conjuntament (Introini-Collison i McGaugh, 1987). Malgrat tot, en un treball de Del Cerro i Borrell (1988) l'administració de naloxona 5 minuts abans de l'administració d'adrenalina post-entrenament va bloquejar l'efecte facilitador d'aquesta última. No obstant, en aquest cas les β -endorfines cerebrals no

semblaven estar implicades en l'efecte de la naloxona, ja que aquest era independent de la novetat de la tasca.

En resum, podem considerar que la disminució de la retenció deguda a un excés d'adrenalina post-entrenament pot ser deguda a tres mecanismes independents i, possiblement, coexistents (Izquierdo i McCaugh, 1987):

- La interferència amb els mecanismes d'emmagatzematge (vegeu 2.2.5.1).
- L'establiment d'un fenomen de dependència de l'estat de l'adrenalina.
- L'alliberació de β -endorfina cerebral i el consegüent establiment de dependència d'estat de la β -endorfina.

Taula 2.2.7. Implicació de les β -endorfines cerebrals en l'efecte disruptor de l'adrenalina administrada post-entrenament i en l'efecte facilitador de l'adrenalina administrada pre-retenció.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	TRACTAMENT POST-ENTRE.	TRACTAMENT PRÉ-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
del Cerro i Borrell (1988)	Rates	Evin. pas. (0.3 mA 2')	74 hores	- NAL: 400 μ g/kg (sc) 80 ng/rata (icv) +		Adaptació prèvia a les condicions d'entrenament	- ADR (sc o icv) I - NAL (sc o icv) II - NAL (sc) + ADR (sc o icv) III - NAL (icv) + ADR (sc o icv) I
				- ADR (5' post.): 500 μ g/kg (sc) 100 ng/rata (icv)		Sense adaptació prèvia	- ADR \uparrow - NAL = - NAL + ADR \uparrow

(cursiva)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	TRACTAMENT POST-ESTRE.	TRACTAMENT PRE-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Inquierdo, Delmas, Diaz i Godoy (1988)	Rutes	Evit. pas. (0.3 mA 2')	24 hores	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL (ip)	- Vehicle (ip)		- ADR ↑ - NAL ↓ - ADR + NAL ↑↑
				- Vehicle (ip)	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL (ip)		- ADR ↑ - NAL = - ADR + NAL =
				- ADR 5 µg/kg (ip)	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL (ip)		- ADR post + ADR pre ↑↑ - ADR post + NAL pre ↑ - ADR post + ADR/NAL pre ↑
Inquierdo i Diaz (1983a)	Rutes	Evit. pas. (0.5 mA)	24 hores	- ADR 5, 50 µg/kg - β-END 1 µg/kg - ADR + β-END (ip)			- ADR 5, 50 ↑ - β-END ↓ - ADR 5, 50 + β-END ↑↑
				- ADR 50 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL (ip)			- ADR ↓ - NAL ↑ - ADR + NAL =
		Evit. pas. (0.3 mA)	24 hores	- ADR 5, 50 µg/kg - β-END 1 µg/kg - ADR + β-END (ip)			- ADR ↑ - β-END ↓ - ADR + β-END =
				- ADR 50 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL (ip)			- ADR ↑ - NAL ↑ - ADR + NAL ↑↑

(continua)

Efectes de l'administració d'adrenalina prèvia a la sessió de retenció

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	TRACTAMENT POST-ENTRE.	TRACTAMENT PRE-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Izquierdo i Díaz (1985)	Rates	Evit. pas. (0,3 mA)	24 hores	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - β-END 1 µg/kg - ADR + NAL - β-END + NAL (ip)	- Vehicle (ip)		- ADR † - NAL † - β-END † - ADR + NAL † † - β-END + NAL =
				- Vehicle (ip)	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - β-END 1 µg/kg - ADR + NAL - β-END + NAL (ip)		- ADR † - β-END † - NAL = - ADR + NAL = - β-END + NAL =
				- NAL 0.4 mg/kg (ip)	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - β-END 1 µg/kg - ADR + NAL - β-END + NAL (ip)		- NAL post + vehicle pre. † - La resta de combinacions †, és a dir, no afegixen res a la facilitació de la relaxació post.

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	TRACTAMENT POST-ENTRE.	TRACTAMENT PRE-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Izquierdo i McGaugh (1987)	Ratolins	Evit. pas. (0.6 mA 2')	3 hores	- ADR 25 µg/retolí - NTX 20 µ/retolí - ADR + NTX (ip)	- ADR 25 µg/retolí - NTX 20 µ/retolí - ADR + NTX (ip)		- NTX post. 0 pre. = - ADR post. + - ADR/NTX post. + - ADR pre. = - ADR post. + - ADR pre. = - ADR post. + - ADR/NTX pre. = - Resta combinacions =
			6 hores	idem	idem		- NTX post. ↑ - ADR post. ↑ - ADR/NTX post. = - ADR pre. ↑ - ADR/NTX pre. = - ADR post. + - ADR pre. ↑↑ - Resta combinacions =
Izquierdo i Netto (1985)	Rates	Evit. pas. (0.3 mA)	Immediat			- ADR 0.005 mg/kg (ip) pre-entre. - Algun grup amb ADXM	- ADR = - ADXM =
			3 hores	- ADR 5 µg/kg - β-END 1 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg			- ADR ↑ - β-END = - NAL =
					- ADR 5 µg/kg - β-END 1µg/kg		- ADR = - β-END =
			6 hores	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL		- Alguns grups amb ADXM	- ADXM = - ADR ↑ - NAL ↑ - ADR + NAL ↑
	- ADR 5 µg/kg - NAL 0.4 mg/kg - ADR + NAL				- ADR ↑ - NAL = - ADR + NAL =		

(continua)

AUTORS	SUBJ.	TASCA	TEMPS RETEN.	TRACTAMENT POST-RETEN.	TRACTAMENT PRE-RETEN.	ALTRES MANIPUL.	RESULTATS
Introvini-Collison i McGaugh (1987)	Ratolins	Evit. pas. (0.7 mA, 2") Discriminació visual en laberint en Y (0.35 mA)	24 hores	- ADR 0.3 (Ev. p.), 1 (Disc.) mg/kg - NAL 1 (Ev.p.), 3 (Disc.) mg/kg - ADR + NAL (ip)			- ADR ↓ - NAL ↑ - ADR + NAL =
				- ADR 0.3 (Ev. p.), 1 (Disc.) mg/kg (ip)		Experiència novedosa 1 hora abans entrenament	- ADR ↓ - Exp. Nov. + ADR =
				- ADR 0.01 (Ev. p.), 0.3 (Disc.) mg/kg - β-END 1, 3 (Ev.p.), 0.3, 1 (Disc.) µg/kg - ADR + β-END (ip)			- ADR ↓ - β-END ↓ - ADR + β-END =
				- ADR 0.003 (Ev. p.), 0.1 mg/kg (Disc.) - NAL 0.1 (Ev.p.) 0.3 (Disc.) mg/kg - ADR + NAL (ip)			- ADR = - NAL = - ADR + NAL ↑

ADR, Adrenalina; β-END, β-Endorfina; NAL, Naloxona; NTX, Naltrexona; ADXM, desmedul.lació adrenal; †, facilitació; ‡, disruptió; =, sense diferències respecte al control adequat

2.2.3. L'adrenalina com a via d'acció comú per a diversos tractaments moduladors de la memòria

En l'estudi de la modulació de la memòria és força freqüent veure treballs en els quals o bé s'estudia l'efecte neurobiològic d'un agent amnèsic conegut, o bé s'estudia l'alteració de la memòria per part d'un tractament amb un efecte neurobiològic conegut. En tots dos casos, l'alteració de la retenció s'atribueix a aquesta acció neurobiològica principal. Però cal tenir en compte que, malgrat que alguns tractaments

poden estar alterant directament els mecanismes cel·lulars d'emmagatzematge de la memòria, la majoria afecten la retenció mitjançant influències sobre processos fisiològics endògens involucrats en la modulació de la consolidació de la memòria (McGaugh, Liang, Bennett i Sternberg, 1984). En aquest sentit, al 1978 Gold i Sternberg van suggerir la possibilitat de què l'amnèsia retrògrada produïda per diferents tractaments tingués un mecanisme neurobiològic comú: l'alliberació excessiva d'hormones relacionades amb l'estrés, i en concret d'adrenalina que, com hem vist abans (vegeu 2.2.1), sembla ser un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria. En aquest treball, i com ja s'havia vist en estudis anteriors, l'administració perifèrica post-entrenament de dietilditiocarbamat (un inhibidor de la dopamina- β -hidroxilasa que bloqueja la síntesi de noradrenalina), de cicloheximida (un inhibidor de la síntesi de proteïnes) o de pentilenetetrazol (un agent convulsiu), o bé l'estimulació convulsiva del córtex frontal o subconvulsiva de l'amígdala van produir una disminució en la retenció a les 24 hores d'un condicionament d'evitació passiva (vegeu taula 2.2.8). Clàssicament, l'amnèsia produïda s'atribuïa a l'efecte principal de cadascun dels tractaments; no obstant, en aquest experiment, l'administració 30 minuts abans de l'entrenament d'un antagonista dels receptors α -adrenèrgics com la fenoxibenzamina, va aconseguir bloquejar l'efecte amnèsic de tots ells. Aquest bloqueig va ser total en tots els casos, excepte en el cas del dietilditiocarbamat, on es va produir una recuperació important, però no total. Com hem vist, els tractaments escollits diferien molt pel que fa al mecanisme pel qual es suposava que afectaven a la memòria, però el fet que una sola droga fos capaç de bloquejar l'efecte amnèsic de tots ells suggeria la possibilitat de què tots actuessin a través d'un mecanisme neurobiològic comú lligat a l'hiperexcitació del sistema adrenèrgic. Segons els autors, això semblava coherent amb el fet que molts dels tractaments amnèsics són estressors

fisiològics que tenen la potencialitat de provocar una alliberació excessiva d'hormones i neurotransmissors relacionats amb l'estrés.

Potser el més sorprenent d'aquest treball va ser el bloqueig de l'efecte amnèsic d'un antibiòtic com la cicloheximida, ja que existeixen nombrosos treballs que mostren la necessitat de la síntesi de proteïnes per tal de formar una memòria a llarg termini (Davis i Squire, 1984). Aquest resultat va generar certa polèmica. Així, Squire, Davis i Spanis (1980) suggerien que la cicloheximida té un doble efecte sobre els organismes: en primer lloc, una inhibició de la síntesi de proteïnes i, en segon lloc, en part com a conseqüència d'aquesta inhibició, un malestar general transitori en l'animal que afectaria de manera indirecta a les proves de retenció realitzades en un període relativament curt després de l'administració. Aquests autors suggereixen que l'efecte antiamnèsic de la fenoxibenzamina seria degut al bloqueig d'aquest malestar general més que no pas al bloqueig de l'efecte amnèsic de la cicloheximida. Recolzen aquesta idea amb un parell d'experiments. En el primer, la fenoxibenzamina només va revertir l'efecte amnèsic de la cicloheximida en una prova de retenció a les 24 hores, però no als 7 dies. En el segon, la fenoxibenzamina no va bloquejar l'efecte amnèsic de la cicloheximida sobre la retenció a les 24 hores d'una tasca ("Deutsch Carousel") que, segons els autors, no podia ser afectada per alteracions en l'activitat motora o l'estat general de salut.

Gold i Sternberg (1980) van realitzar una contrarrèplica en la qual l'efecte amnèsic de la cicloheximida va ser bloquejat per la fenoxibenzamina fins i tot en una prova de retenció realitzada 7 dies després de l'entrenament en evitació passiva. Per finalitzar aquesta revisió sobre la polèmica establerta entre Gold i Sternberg per una part, i Squire et al. per l'altra, els autors de l'article original emfatitzen el fet de què els seus

estudis no qüestionen la necessitat de la síntesi de proteïnes per la formació de memòria a llarg termini, sinó si el poder amnèsic dels antibiòtics és degut al seu efecte com a inhibidors de la síntesi de proteïnes, o a la seva actuació com a estressants.

Malgrat que la hipòtesi original proposada per Gold i Sternberg (1978) només fa referència als tractaments capaços de produir amnèsia retrògrada, aquesta pot ser ampliada en general a tractaments moduladors, ja sigui en la seva vessant facilitadora o amnèsica (Gold, 1989; Sternberg, Gold i McGaugh, 1983). Quines són les dades que recolzen la hipòtesi de la mediació adrenèrgica? Si aquesta hipòtesi fos correcta, aleshores caldria esperar que els efectes dels tractaments moduladors no solament fossin bloquejats per l'administració d'antagonistes adrenèrgics, sinó que a més haurien d'afectar la memòria de forma similar a l'administració d'adrenalina post-entrenament; és a dir, els tractaments moduladors haurien de produir nivells plasmàtics d'adrenalina que correlacionessin amb la retenció posterior, la direcció del seu efecte (facilitació o disrupció) hauria de variar en funció dels paràmetres d'entrenament, i els seus efectes haurien de ser bloquejats per la desmedul·lació adrenal. A continuació revisarem quina és la informació existent en cadascun d'aquests punts, encara que en la majoria dels casos només existeixen estudis realitzats amb tractaments amb un efecte amnèsic.

- Bloqueig de l'efecte dels tractaments amb l'administració d'antagonistes adrenèrgics. La majoria d'aquests experiments tenen un disseny igual a l'utilitzat per Gold i Sternberg (1978), és a dir, un antagonista dels receptors adrenèrgics és administrat intraperitonealment 30 minuts abans de realitzar l'entrenament, després del qual s'aplica el tractament modulador (vegeu taula 2.2.8). La prova de retenció es realitza normalment a les 24 hores. En aquests treballs s'ha pogut

observar el bloqueig produït per diferents antagonistes adrenèrgics sobre l'efecte disruptor de diversos tractaments, com l'administració de dietiltiocarbamat (Gold i Sternberg, 1978), pentilenetetrazol (Gold i Sternberg, 1978), cicloheximida (Gold i Sternberg, 1978, 1980), o l'estimulació del córtex frontal (Gold i Sternberg, 1978; Sternberg i Gold, 1980; Sternberg, Gold i McGaugh, 1983) o de l'amígdala (Gold i Sternberg, 1978; Sternberg i Gold, 1981a), i sobre l'efecte facilitador de l'estimulació del córtex frontal (Sternberg, Gold i McGaugh, 1983). Malgrat que la majoria dels antagonistes emprats en aquests experiments tenen un efecte de bloqueig tant dels receptors perifèrics com dels centrals, l'efecte s'atribueix fonamentalment a l'acció sobre els receptors perifèrics, ja que l'administració en els ventricles cerebrals no va produir l'efecte d'atenuació sobre els tractaments amnèsics (Sternberg i Gold, 1981b). Malgrat tot, no es pot descartar un cert paper dels receptors centrals en el bloqueig de l'efecte dels tractaments, ja que en alguns casos antagonistes d'efecte predominantment central també han estat efectius (Sternberg i Gold, 1980).

- Nivells d'adrenalina en plasma relacionats amb els tractaments. Pel que fa als nivells d'adrenalina en plasma, sembla que l'administració post-entrenament d'almenys un dels tractaments amnèsics esmentats, l'estimulació convulsiva del córtex frontal, produeix un augment dels nivells d'adrenalina en plasma (Gold i McCarty, 1981). A més, aquest augment sembla sumar-se al produït pel xoc de l'entrenament, de tal manera que el resultat final són uns nivells suprafisiològics d'adrenalina en plasma superiors als elicitats per l'entrenament amb un xoc alt. Recordem que aquest nivell per sobre de l'òptim correlaciona amb un nivell baix de retenció (vegeu 2.2.1). No obstant, no coneixem l'existència de dades pel que fa a la resta de tractaments i creiem que aquestes

serien de gran importància per tal de jutjar correctament la hipòtesi de la mediació adrenèrgica, especialment en aquells casos més polèmics, com la inhibició de la síntesi de proteïnes.

- Efecte dels tractaments en funció dels paràmetres d'entrenament. Aquests estudis han permès veure que alguns dels tractaments clàssicament considerats amnèsics, també poden ser facilitadors quan es realitza un entrenament amb un xoc de baixa intensitat, de forma semblant al que s'observa amb l'administració d'adrenalina (vegeu 2.2.1.2). Així, en un treball de Sternberg, Gold i McGaugh (1983), l'estimulació convulsiva del còrtex frontal, que normalment s'ha relacionat amb un deteriorament de la memòria, va disminuir la retenció d'un condicionament d'evitació passiva quan aquest es realitzava utilitzant un xoc d'alta intensitat (750 μ A), però en va facilitar la retenció quan s'emprava un xoc de baixa intensitat (500 μ A) durant l'entrenament. Aquest efecte dual dels tractaments segons la intensitat de xoc utilitzada també s'ha observat amb l'estimulació de l'amígdala, i l'administració post-entrenament de dietilditiocarbamat, cicloheximida o pentileneitetrazol (cfr. Gold, 1984b; Gold, McCarty i Sternberg, 1982; Sternberg, Gold i McGaugh, 1983). Malgrat que no hi ha estudis al respecte, se suposa que en tots aquests tractaments l'efecte final dependria del nivell d'adrenalina circulant en plasma (vegeu 2.2.1.2) que, segons la hipòtesi de la mediació, seria la suma de l'adrenalina alliberada pel propi entrenament més l'alliberada pel tractament.
- Bloqueig de l'efecte dels tractaments per la desmedul·lació adrenal. En aquest apartat existeix un experiment (Martinez, Vasquez, Rigter, Messing, Jensen i Liang, 1980) en el què la desmedul·lació adrenal realitzada 7 dies abans de

l'entrenament en evitació passiva va bloquejar l'efecte facilitador sobre la retenció tant de la D-amfetamina, que travessa la barrera hematoencefàlica, com de la DL-4-OH-amfetamina, que té un accés molt restringit al sistema nerviós central. Aquest treball suggeria que l'efecte facilitador de les amfetamines sobre la memòria, fins aquell moment atribuït a alteracions dels sistemes catecolaminèrgics centrals, es deu a l'alliberació de catecolamines en la medulla adrenal. L'adrenalectomia també va bloquejar l'efecte disruptor d'un tractament estressant (immobilització i administració de xocs incontrolables) sobre el desenvolupament d'un fenomen de plasticitat neural relacionat amb la memòria com és la potenciació a llarg termini (Shors, Levine i Thompson, 1990).

Així doncs, hem vist com diversos treballs experimentals, en la major part dels quals s'interferia l'acció del sistema adrenèrgic, recolzen la hipòtesi de què l'efecte modulador de diversos tractaments sobre la memòria pot ser degut a l'alliberació d'adrenalina perifèrica. Però no tots els treballs recolzen aquesta idea; per exemple, un treball de Liang, Bennett i McGaugh (1985) va mostrar que l'efecte de l'estimulació de l'amígdala sobre la retenció d'un condicionament d'evitació passiva o d'evitació activa d'un sentit variava segons la presència o absència d'adrenalina. Així, mentre que l'estimulació de l'amígdala produïa disminució de la retenció en els animals control, en els animals amb una desmedul·lació adrenal prèvia (és a dir, en absència d'una hipotètica alliberació d'adrenalina), el tractament d'estimulació de l'amígdala produïa una facilitació respecte als animals desmedul·lats i no estimulats. L'estimulació dels animals desmedul·lats, però als quals s'havia administrat adrenalina just abans de l'estimulació cerebral, va tenir novament un efecte disruptor; mentre que en aquells animals desmedul·lats als quals l'adrenalina va ser administrada just després

de l'estimulació de l'amígdala (mimetitzant el possible efecte alliberador d'adrenalina segons la hipòtesi de Gold i Sternberg), no es va observar l'efecte disruptor de l'estimulació de l'amígdala sobre la memòria. Així doncs, probablement que l'efecte de l'estimulació de l'amígdala sobre la retenció no es produeix mitjançant l'alliberació d'adrenalina, sinó que sembla que la presència d'aquesta hormona seria indispensable en el moment de l'estimulació, és a dir, l'efecte deteriorant de l'estimulació de l'amígdala només s'observa quan previament s'ha alliberat o administrat adrenalina.

La conciliació d'aquests resultats amb els que recolzen la hipòtesi de Gold i Sternberg la podríem trobar en una sèrie d'experiments realitzats per Gold i Reigel (1980) en els quals s'estudiava l'efecte de l'administració d'adrenalina post-entrenament, de l'estimulació del córtex frontal, o de la combinació d'ambdós tractaments segons diversos paràmetres temporals. La prova de retenció es realitzava en tots ells 24 hores després del tractament. En un primer experiment es va comprovar com l'estimulació del córtex frontal disminuïa la retenció quan era administrat immediatament després de l'entrenament, però no quan el tractament es realitzava amb una demora entre 1 hora i 1 setmana. No obstant, els grups que van rebre una dosi d'adrenalina subefectiva just abans de l'estimulació cerebral van mostrar un dèficit de retenció tant si els tractaments eren administrats immediatament després de l'entrenament, com si es demoraven 1 hora, 24 hores o 1 setmana. En els següents experiments van observar com l'efecte del tractament combinat era dosi-dependent i no es produïa si existia una demora de 10 minuts entre l'administració d'adrenalina i l'estimulació del córtex frontal. Els resultats d'aquest treball, més que aportar informació sobre la possible mediació de l'adrenalina en els tractaments moduladors, suggereixen, segons Gold i Reigel, l'existència d'un estat cerebral general sota el qual les memòries poden ser modulades fins i tot en intervals relativament llargs després

de l'entrenament. Aquest estat cerebral possiblement seria sensible o estaria mediatitzat d'una forma important per l'adrenalina i probablement altres sistemes neuroendocrins. La major sensibilitat a les influències dels tractaments moduladors de la memòria just després de l'entrenament, s'explicaria pel fet que la resposta fisiològica de l'adrenalina a aquest entrenament és de latència i durada relativament curta (vegeu 2.2.1.1).

Així doncs, podria ser que l'adrenalina alliberada pel propi entrenament activés aquest estat de sensibilitat a la modulació de la memòria, de tal forma que la interferència en l'efecte de l'adrenalina (antagonistes adrenèrgics, desmedul·lació adrenal) bloquejarien, no tant l'efecte de l'adrenalina alliberada pel tractament, sinó la susceptibilitat de la memòria a ser modulada. Probablement l'adrenalina alliberada durant l'entrenament no solament suposaria l'activació o no d'aquest estat, sinó que produiria un nivell d'activació del mateix que determinaria en bona part el sentit (facilitació o disruptió) de les influències moduladores d'altres tractaments. Creiem que això explicaria les dades que hem revisat a favor de la hipòtesi de Gold i Sternberg (1978), així com la recuperació de l'efecte disruptor de l'estimulació de l'amígdala quan els animals desmedul·lats són injectats amb adrenalina abans, però no després, de l'estimulació en l'experiment de Liang et al. (1985).

Es podria concloure que la via d'acció comú als diversos tractaments moduladors de la memòria no seria exactament l'alliberació d'adrenalina, sinó la generació per part de l'adrenalina d'un estat general cerebral que confereix a la memòria certa sensibilitat a la modulació per part d'altres tractaments. De tota manera, no creiem que aquestes dues possibles accions de l'adrenalina (preparació per l'acció dels

tractaments i alliberació per part d'alguns tractaments i posterior actuació sobre la consolidació) siguin mútuament excloents.

Finalment, cal recordar que en cap cas s'ha proposat l'adrenalina com a l'única hormona implicada en l'efecte d'altres tractaments, sinó que possiblement altres sistemes neuroendocrins relacionats amb l'estrés podrien estar implicats en interaccions similars amb altres tractaments moduladors de la memòria.

Taula 2.2.8. Treballs que recolzen la hipòtesi de la mediació adrenèrgica en la modulació de la memòria produïda per varis tractaments (separats per línia gruixuda s'exposen: 1) els experiments realitzats utilitzant antagonistes adrenèrgics; 2) els que mesuren el nivell d'adrenalina en plasma produït pel tractament; 3) els que analitzen l'efecte sobre la memòria en funció dels paràmetres d'entrenament; i 4) els que bloquegen l'efecte del tractament amb desmedul·lació adrenal)

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENTS	RESULTATS
Gold i Sternberg (1978)	Rates (excepte ratolins en CXM)	Evitació passiva (3 mA 0.4" ratolins) (0.6 mA 0.4" ratolins)	- FBZ 2 mg/kg (ip) 30' pre - EA, ECF, DDC (680 mg/kg ip.), CXM (160 mg/kg ip.), PTZ (45 mg/kg ip.) post	- EA, ECF, DDC, CXM, PTZ † - FBZ = - FBZ + EA, ECF, DDC, CXM, PTZ =
Gold i Sternberg (1980)	Rates	Evitació passiva (3 mA 2") (Resolució: 7 d)	- FBZ 2 mg/kg (ip) 30' pre - CXM 2.8 mg/kg post	- CXM † - FBZ = - FBZ + CXM =
Sternberg i Gold (1980)	Rates	Evitació passiva (3 mA 2")	- PIP 5 mg/kg, FEN 10 mg/kg, FBZ 2 mg/kg, PROP 0.5 mg/kg (ip) 30' pre - ECF post	- ECF † - PIP, FEN, FBZ, PROP = - PIP, FEN, FBZ, PROP + ECF =
		Discriminació visual en laberint en Y (1 mA)	- FBZ 2 mg/kg, PROP 0.5 mg/kg (ip) 30' pre - ECF post	- ECF † - FBZ, PROP = - FBZ, PROP + ECF =
Sternberg i Gold (1981a)	Rates	Discriminació visual en laberint en Y (1 mA)	- FBZ 2 mg/kg, PROP 0.5 mg/kg (ip) 30' pre - EA post	- EA † - FBZ, PROP = - FBZ, PROP + EA =
Sternberg, Gold i McGeugh (1983)	Rates	Evitació activa en un senyal (500 µA)	- PROP 0.5 mg/kg (ip) 30' pre - ECF post	- ECF † - PROP = - PROP + ECF =
		Evitació activa en un senyal (750 µA)	- Idem	- ECF † - PROP = - PROP + ECF =

(continua)

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENTS	RESULTATS
Gold i McCarty (1981)	Rates	no xoc xoc (3 mA 2") ECF xoc + ECF	• Mesura del [ADR] en plasma pre, 5', 10', 20' i 40' post	• xoc ↑ [ADR] 5', 10', 20' • ECF ↑ [ADR] 5' • xoc + ECF ↑ ↑ [ADR] 5', ↑ [ADR] 10', 20'
Martínez, Vasquez, Rigter, Messing, Jensen, Liang i McGaugh (1980)	Rates	Evitació passiva (500 µA 1')	• ADXM 7 dies pre • 4-OH-AMF (ip) post 0.21, 0.82, 3.3 mg/kg • D-AMF (ip) post 0.25, 1.4 mg/kg	• ADXM + 4-OH-AMF = • ADXM + D-AMF =
Shors, Levine i Thompson (1990)	Rates	Inducció de potenciació a llarg termini en llesques hipocàmp	• ADX • Tractament estressant (immobilització i xocs) abans d'inducció potenciació • ADX + Estrés	• ADX ↓ • Estrés ↑ ↑ • ADX + Estrés ↓
Sternberg, Gold i McGaugh (1983)	Rates	Evitació activa en via sensorial (500 µA)	• ECF post	• ECF ↓
		Evitació activa en via motorial (500 µA)	• ECF post	• ECF ↓

ECF, estimulació còrtex frontal; ADXM, desmedul·lació adrenal; ADX, adrenalectomia; SHAM, operació control; EA, estimulació amígdala; DDC, dietilditiocarbamat; PTZ, pentifenetetrazol; CXM, cicloheximida; PROP, propranolol; FEN, fentolamina; FBZ, fenoxibenzamina; PIP, piperoxan; ↑, facilitació; ↓, disrupció; ↓↓, disrupció significativament major a ↓; =, no diferència respecte control adequat.

2.2.4. Lloc d'acció de l'adrenalina en la modulació dels processos de memòria

En aquest apartat revisarem algunes qüestions sobre el possible lloc d'acció de l'adrenalina tant a nivell neuronal (recordem que l'adrenalina presenta afinitat tant pels receptors α -adrenèrgics com pels β -adrenèrgics), com a un nivell més macroscòpic (efecte directe sobre el sistema nerviós central versus efecte d'origen perifèric).

2.2.4.1. Receptors adrenèrgics implicats

Com ja hem vist (vegeu 2.1.3) l'adrenalina presenta, en major o menor grau, afinitat pels receptors α - i β -adrenèrgics, per tant, resulta interessant estudiar la implicació d'ambdós tipus de receptors en la modulació de la memòria produïda per l'adrenalina i, encara més, la possibilitat d'una diferent implicació de cadascun d'ells en els fenòmens de facilitació i disrupció. Per això revisarem la implicació dels diferents receptors en cadascun d'aquests dos processos per separat.

a) Receptors implicats en l'efecte facilitador de l'adrenalina:

Pel que fa a la facilitació, alguns treballs posen de manifest l'existència d'un paper rellevant tant dels receptors α - com β -adrenèrgics (vegeu taula 2.2.9). En aquest sentit, l'administració intraperitoneal de fenoxibenzamina (antagonista α -adrenèrgic) o propranolol (antagonista β -adrenèrgic) 30 minuts abans d'un condicionament apetitiu va bloquejar la facilitació de la retenció produïda per una dosi moderada d'adrenalina post-entrenament (Sternberg, Isaacs, Gold i McGaugh, 1985). De la mateixa manera, en un altre treball on s'estudiava la implicació de cadascun dels subtipus de receptors α - i β -adrenèrgics, la facilitació de la retenció d'un condicionament d'evitació passiva induïda per una injecció d'adrenalina post-entrenament va ser bloquejada per l'administració intraperitoneal pre-entrenament de prazosin (antagonista α_1 -adrenèrgic), yohimbina (antagonista α_2 -adrenèrgic), fentolamina (antagonista $\alpha_{1,2}$ -adrenèrgic), atenolol (antagonista β_1 -adrenèrgic), zinterol (antagonista β_2 -adrenèrgic), propranolol (antagonista $\beta_{1,2}$ -adrenèrgic) o medraxolol (antagonista $\alpha_{1,2}$ i $\beta_{1,2}$ -adrenèrgic) (Sternberg, Korol, Novack i McGaugh, 1986).

Taula 2.2.9. Receptors implicats en l'efecte facilitador de l'adrenalina.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	ANTAGO. α	ANTAGO. β	DOSE ADR.	RESULTATS
Gold i van Buskirk (1978b)	Rates	Evit. pas. (0.5 mA 0.4")	- FBZ 2 mg/kg (ip 30'pre)	- PROP 5 mg/kg (ip 30'pre)	- 0.1 mg/kg (sc) post	- FBZ = - PROP = - ADR † - FBZ + ADR † - PROP + ADR =
Intreini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh (1992)	Ratolins (mateixos animals. 1 setmana diferència entre experiments)	Evit. pas. (0.5 mA 2") Discriminació visual laberint en Y (0.35 mA)	- PRA 3 mg/kg - YOH 3 mg/kg - FEN 3 mg/kg (ip post)	- PROP 2 mg/kg - SOT 2 mg/kg (ip post)	- 0.1 mg/kg (ip) post	- Resultats similars per les dues tasques - PRA, YOH, FEN = - PROP, SOT = - ADR † - PRA, YOH, FEN + ADR † - PROP, SOT + ADR =
Stenberg, Dancs, Gold i McGaugh (1985)	Rates i ratolins	Discriminació visual laberint en Y apètit	- FBZ 2 mg/kg (ip 30'pre)	- PROP 0.5 mg/kg (ip 30'pre)	- 0.01 mg/kg (sc) post	- FBZ = - PROP = - ADR † - FBZ + ADR = - PROP + ADR =
Stenberg, Korul, Novack i McGaugh (1986)	Rates	Evit. pas. (350 μ A 0.7")	- PRA 0.5 mg/kg - YOH 1 mg/kg - FEN 3 mg/kg - MED 1 mg/kg (ip 30'pre)	- ATE 5 mg/kg - ZIN 1 mg/kg - PROP 0.5 mg/kg - MED 1 mg/kg (ip 30'pre)	- 0.01 mg/kg (sc) post	- PRA, YOH, FEN, MED = - ZIN = - ATE, PROP † - ADR † - PRA, YOH, FEN + ADR = - ATE, ZIN, PROP + ADR = - MED + ADR =

FBZ, Fenoxibenzamina (antagonista $\alpha_{1,2}$); FEN, Fentotamina (antagonista $\alpha_{1,2}$ d'efecte predominantment perifèric); PRA, Prazosin (antagonista α_1 d'efecte predominantment central); YOH, Yohimbina (antagonista α_2 d'efecte predominantment central); PROP, Propranolol (antagonista $\beta_{1,2}$); SOT, Sotalolol (antagonista $\beta_{1,2}$ d'efecte perifèric); ATE, Atenolol (antagonista β_1); ZIN, Zinterol (antagonista β_2); MED, Medraxolol (antagonista $\alpha_{1,2}$ i $\beta_{1,2}$); post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; †, facilitació; ‡, interrupció; =, no efecte respecte control adequat

No obstant, altres treballs han observat diferències en la capacitat dels antagonistes α - i β -adrenèrgics per bloquejar la facilitació de la retenció produïda per l'administració d'adrenalina post-entrenament. Així, en aquests estudis únicament els

antagonistes β -adrenèrgics (propranolol i sotalol) van aconseguir bloquejar la facilitació, mentre que els antagonistes α -adrenèrgics (fenoxibenzamina, fentolamina, prazosin i yohimbina) no van alterar l'efecte facilitador de l'adrenalina (Gold i van Buskirk, 1978b; Introini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh, 1992).

Així doncs, mentre que els receptors β -adrenèrgics semblen clarament implicats en la facilitació de la retenció induïda per l'adrenalina post-entrenament, no sembla tant clar el paper dels receptors α -adrenèrgics. Alguns autors han suggerit la possibilitat d'una implicació directe dels receptors β -adrenèrgics, mentre que els receptors α -adrenèrgics es trobarien implicats d'una manera més indirecta (per exemple, proposen que podria ser necessària una activació α constant perquè es pogués donar una acció β) (Sternberg, Korol, Novack i McGaugh, 1986).

b) Receptors implicats en l'efecte disruptor de l'adrenalina:

Com hem vist en l'apartat 2.2.2.2, la disrupció de la retenció induïda per un excés d'adrenalina post-entrenament pot ser deguda en part a l'establiment d'un fenomen de dependència d'estat, que només s'evidencia quan es realitza una nova administració d'adrenalina abans de la sessió de retenció. Per això, creiem que resulta interessant estudiar tant els receptors adrenèrgics implicats en la disrupció de la retenció per part d'un excés d'adrenalina post-entrenament, com aquells implicats en l'efecte antiamnèsic d'una nova administració pre-retenció.

Pel que fa a la disrupció de la retenció induïda per un excés d'adrenalina en el període post-entrenament, l'efecte sembla mediat fonamentalment pels receptors α -

adrenèrgics (vegeu taula 2.2.10). Així, la fentolamina (antagonista $\alpha_{1,2}$ -adrenèrgic) administrada pre-entrenament, i no el propranolol (antagonista $\beta_{1,2}$ -adrenèrgic), va bloquejar l'efecte disruptor en un aprenentatge d'evitació passiva (Gold i van Buskirk, 1978b). Un altre experiment realitzat per Izquierdo i Dias (1983b) sembla indicar que els receptors més directament implicats serien els receptors α_2 -adrenèrgics, ja que l'efecte amnèsic de l'adrenalina va ser bloquejat per l'administració simultània d'un antagonista dels receptors α_2 -adrenèrgics com la yohimbina, mentre que aquest bloqueig no es va produir quan s'utilitzaven antagonistes dels receptors α_1 (prazosin) o $\beta_{1,2}$ (propranolol).

Així doncs, els treballs revisats no semblen atribuir cap paper als receptors β -adrenèrgics en la interrupció de la memòria induïda per l'administració d'adrenalina post-entrenament, però no hem d'oblidar que en la major part de treballs que han estudiat la possible mediació adrenèrgica en l'efecte modulador de la memòria que tenen altres tractaments (vegeu 2.2.3) s'ha aconseguit bloquejar l'amnèsia induïda per aquests tractaments no solament mitjançant la injecció prèvia a l'entrenament d'antagonistes α -adrenèrgics, sinó també per l'administració d'antagonistes β -adrenèrgics com el propranolol. Per tant, no creiem que sigui possible descartar totalment un paper, encara que sigui indirecte, dels receptors β -adrenèrgics en l'efecte amnèsic de l'adrenalina post-entrenament.

Pel que fa a l'efecte antiamnèsic d'una nova administració d'adrenalina pre-retenció en el cas d'animals amb un excés d'adrenalina post-entrenament, sembla que estan implicats tant els receptors adrenèrgics α_2 , com els α_1 . Així, aquest efecte antiamnèsic és bloquejat tant pel prazosin com la yohimbina, mentre que novament els antagonistes

dels receptors β -adrenèrgics no alteren en absolut aquest efecte (Izquierdo i Dias, 1983b).

Taula 2.2.10. Receptors implicats en l'efecte disruptor i antiamnèsic de l'adrenalina.

AUTORS	SUBJ.	TASCA	ANTAGO. α	ANTAGO. β	DOSE ADR.	RESULTATS
Gold i van Buskirk (1978b)	Rates	Evit. pas. (2 mA 0.4")	- FBZ 2 mg/kg (ip 30'pre)	- PROP 5 mg/kg (ip 30'pre)	- 0.1 mg/kg (sc) post	- FBZ = - PROP = - ADR ↓ - FBZ + ADR = - PROP + ADR ↓
Izquierdo i Dias (1983b)	Rates	Evit. pas. (1 mA)	- PRA 2 mg/kg - YOH 2 mg/kg (ip post)	- PROP 2 mg/kg (ip post)	- 5 µg/kg (ip) post	- PRA, YOH = - PROP = - ADR ↓ - PRA + ADR ↓ - YOH + ADR = - PROP + ADR ↓
Izquierdo i Dias (1983b)	Rates	Evit. pas. (1 mA)	- PRA 2 mg/kg - YOH 2 mg/kg (ip pre-retenció)	- PROP 2 mg/kg (ip pre-retenció)	- 5 µg/kg (ip) post i pre-retenció	- ADR post ↑ - ADR post + ADR pre = (efecte antiamnèsic) - ADR post + ADR/PRA, ADR/YOH pre ↓ - ADR post + ADR/PROP pre =

FBZ, Fenoxibenzamina (antagonista $\alpha_{1,2}$); PRA, Prazosin (antagonista α_1 d'efecte predominantment central); YOH, Yohimbina (antagonista α_2 d'efecte predominantment central); PROP, Propranolol (antagonista $\beta_{1,2}$); post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; ↑, facilitació; ↓, disruptió; =, no efecte respecte control adequat

2.2.4.2. Efecte perifèric versus efecte central

Malgrat que generalment es considera que l'adrenalina no travessa la barrera hematoencefàlica (Dahlgren, Rosen, Sakabe i Siesjo, 1980; Weil-Malherbe, Axelrod i Tomchick, 1959), la seva existència en el cervell com a possible neurotransmissor i la manca de proves definitives sobre la possible actuació directe de l'adrenalina perifèrica en el cervell compliquen força l'estudi del lloc d'acció d'aquesta hormona

sobre la consolidació de la memòria. A aquestes dificultats s'hi afegixen alguns resultats contradictoris obtinguts quan s'administra adrenalina a l'interior dels ventricles cerebrals. Així, mentre que en alguns treballs no s'ha obtingut cap efecte sobre la retenció amb l'administració d'un ample rang de dosis post-entrenament (de Almeida, Kapezinski i Izquierdo, 1983) o pre-retenció (de Almeida i Izquierdo, 1984), ni tampoc s'ha observat una recuperació en la retenció d'animals adrenalectomitzats (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a), existeix almenys un treball (del Cerro i Borrell, 1988) en el qual l'administració intracerebroventricular post-entrenament d'una dosi d'adrenalina comparable a les utilitzades en els experiments anteriors va facilitar la retenció a les 24 hores d'un condicionament d'evitació passiva (vegeu taula 2.2.11).

Més recentment, un treball d'Introini-Collison, Saghafi, Novack i McGaugh (1992) realitzat amb l'administració perifèrica de dipivefrina, una prodroga lipofílica de l'adrenalina que travessa la barrera hematoencefàlica, sembla recolzar l'origen perifèric de l'efecte facilitador de l'adrenalina sobre la memòria. Els autors d'aquest treball, basant-se en la importància dels receptors adrenèrgics centrals en l'efecte de l'adrenalina sobre la consolidació de la memòria (vegeu 2.2.5.1), van proposar que, en cas que l'efecte facilitador de l'adrenalina fos d'origen perifèric, la facilitació produïda per la dipivefrina, que pot actuar sobre els receptors adrenèrgics tant perifèrics com centrals, hauria de ser bloquejada pels antagonistes adrenèrgics d'acció central, però no pels d'acció exclusivament perifèrica, i per la seva part l'efecte facilitador de l'adrenalina hauria de ser bloquejat tant pels antagonistes d'efecte central com pels d'acció exclusivament perifèrica. En efecte, els resultats del seu experiment confirmen que la dipivefrina produeix una facilitació de la memòria similar a la de l'adrenalina, però mentre l'efecte de la dipivefrina és bloquejat pel propranolol

(antagonista β -adrenèrgic d'acció perifèrica i central), però no pel sotalol (antagonista β -adrenèrgic d'acció exclusivament perifèrica), l'efecte de l'adrenalina és bloquejat tant pel propranolol com pel sotalol.

Així doncs, malgrat l'existència d'alguns resultats contradictoris, sembla que l'efecte de l'adrenalina sobre la memòria s'inicia en la perifèria, tot i que, evidentment, l'efecte ha d'implicar en última instància alteracions de processos cerebrals.

Taula 2.2.11. Efecte central de l'adrenalina versus efecte perifèric.

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Boerell, de Kloet, Versteeg i Bohua (1983a)	Rates	Evitació passiva (0.5 mA 2")	- ADR (48h pre-entre.) + - ADR 0.85, 26.88, 850 pg/rata (icv post-entre)	- ADR \downarrow - ADR + ADR (icv) \downarrow
de Almeida, Kapeziński i Izquierdo (1983)	Rates	Evitació passiva (0.3 mA)	- ADR 0.005, 0.025, 0.125, 0.625, 1.250 pg/rata (icv) post-entre.	- ADR (icv) =
		Evitació passiva (0.8 mA)	- <i>idem</i>	- ADR (icv) =
de Almeida i Izquierdo (1984)	Rates	Evitació passiva (0.3 mA)	- ADR 0.005, 0.025, 0.125, 0.625 pg/rata (icv) pre-entrenació	- ADR (icv) =
del Cerro i Boerell (1988)	Rates	Evitació passiva (0.3 mA 2")	- ADR 0.1 pg/rata (icv) 5" post-entrenament + salí (ip) immediatament post-entrenament	- ADR (icv) \uparrow
Intrini-Collison, Saghai, Novack i McGaugh (1992)	Ratolina (mateixos animals pels dos experiments. 1 setmana de descans)	Evitació passiva (0.5 mA 2") Discriminació visual en laberint en Y (0.35 mA)	- DPE 0.01 mg/kg (ip) - ADR 0.1 mg/kg (ip) - DPE + PROP 2 mg/kg (ip) - DPE + SOT 2 mg/kg (ip) - ADR + SOT (ip) Tots els tractaments post-entrenament	- DPE \uparrow - ADR \uparrow - DPE + SOT \uparrow - DPE + PROP = - ADR + SOT =

ADX, adrenalectomia; ADR, adrenalina; DPE, dipivefrina; PROP, propranolol; SOT, sotalol; icv, intracerebroventricular; ip, intraperitoneal; \uparrow , facilitació; \downarrow , disrupció; =, no efecte respecte control adequat

2.2.5. Mecanismes d'acció de l'adrenalina en la modulació dels processos de memòria

En l'actualitat, malgrat que l'efecte de l'adrenalina sobre diversos processos cerebrals ha estat constatada en diverses ocasions (arousal electrogràfic cortical -Baust, Niemczyk i Vieth, 1963-, potenciació a llarg termini en l'hipocamp -Gold, Delanoy i Merrin, 1984-, patrons de descàrrega del locus coeruleus -Holdefer i Jensen, 1987-, alliberació de noradrenalina cerebral -Gold i van Buskirk, 1978a-), encara no es coneix amb certesa quin o quins són els mecanismes d'acció de l'adrenalina sobre els processos de consolidació de la memòria. Una possibilitat és que els efectes cardiovasculars de l'adrenalina modifiquin el fluxe sanguini i el consum d'oxigen cerebral (Dahlgren, Rosen, Sakabe i Siesjo, 1980), però sens dubte les suggerències més estudiades han estat l'efecte de l'adrenalina sobre la noradrenalina cerebral, i en particular del sistema noradrenèrgic de l'amígdala, i l'efecte de l'adrenalina sobre la glucosa.

2.2.5.1. Augment d'alliberació de noradrenalina cerebral: La importància de l'amígdala

La noradrenalina cerebral sembla estar força implicada en els processos d'atenció, vigilància i aprenentatge. Kety (1970) va suggerir que la noradrenalina podria actuar facilitant selectivament la descàrrega de neurones que reben inputs ambientals durant situacions afectivament importants i que, a més, podria actuar induint una facilitació persistent d'aquests inputs, facilitant així la memòria d'aquestes situacions. A nivell electrofisiològic, i d'acord amb aquesta hipòtesi, el paper de la noradrenalina

alliberada pel locus coeruleus en la major part de zones cerebrals que inerva consisteix en disminuir l'activitat espontània i augmentar l'activitat evocada, és a dir, augmentar la relació senyal-soroll (Harley, 1987). En aquest apartat revisarem la modulació de la consolidació de la memòria per part de l'adrenalina en relació al sistema noradrenèrgic cerebral.

a) Alliberació de noradrenalina cerebral

Diversos treballs mostren que existeix una alliberació de noradrenalina cerebral com a conseqüència de l'entrenament en evitació passiva (vegeu taula 2.2.12). De forma similar al que succeïa amb l'adrenalina plasmàtica (vegeu 2.2.1.1 i 2.2.1.2), la intensitat d'aquesta alliberació 10 minuts després del condicionament sembla correlacionar amb el nivell de retenció posterior. Així, quan es realitza l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat, no es produeixen canvis apreciables en el contingut de noradrenalina cerebral i la retenció posterior és baixa, mentre que quan s'utilitza un xoc d'alta intensitat, es produeix una disminució en la concentració de noradrenalina cerebral d'aproximadament un 20%, que s'acompanya d'un augment de la concentració de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, principal metabolit de la noradrenalina), i s'obtenen unes bones retencions (Gold i van Buskirk, 1978a; Gold i Welsh, 1987; Welsh i Gold, 1985). La disminució del contingut de noradrenalina unit a l'augment del MHPG s'interpreten com el reflex de l'augment de l'alliberació i el metabolisme de la noradrenalina abans de produir-se una resíntesi.

Així doncs, veiem que existeix una relació entre l'alliberació de noradrenalina cerebral i la retenció posterior; però està relacionada l'adrenalina perifèrica post-

entrenament amb l'alliberació de noradrenalina cerebral? I, en cas de que així sigui, en quina direcció afecta aquesta relació a la modulació de la consolidació de la memòria? Gold i van Buskirk van estudiar aquesta relació en un parell de treballs (vegeu taula 2.2.12). En un primer experiment (Gold i van Buskirk, 1978a), els animals eren entrenats en un condicionament d'evitació passiva amb un xoc d'alta o baixa intensitat, després del qual s'els administraven diverses dosis d'adrenalina. Mentre que alguns animals eren decapitats 10, 30, 90 minuts o 24 hores després de l'entrenament, altres realitzaven una prova de retenció a les 24 hores. Els resultats van mostrar que la concentració de noradrenalina en el prosencèfal i el tronc de l'encèfal no variava després de l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat quan s'administrava solució salina post-entrenament o una dosi d'adrenalina inefectiva en la modulació de la memòria (recordem que en aquestes situacions s'obté un baix nivell de retenció). Per altra banda, quan després de l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat s'administrava una dosi facilitadora d'adrenalina, els animals sacrificats als 10 minuts mostraven una disminució d'aproximadament un 20-28% en els nivells de noradrenalina, és a dir, una disminució similar a la que es produeix després d'un entrenament amb un xoc d'alta intensitat sense tractament posterior. Finalment, quan s'administrava aquesta mateixa dosi d'adrenalina en condicions d'entrenament amb un xoc d'alta intensitat, o una dosi alta d'adrenalina en un entrenament amb un xoc de baixa intensitat, produint en ambdós casos una interrupció de la retenció, els nivells de noradrenalina als 10 minuts mostraven una disminució molt superior (30 - 40%) a la observada en condicions d'entrenament-tractament que porten a una bona retenció. Per tant, sembla que per a l'obtenció d'un bon nivell de retenció existeix un nivell òptim d'alliberació de noradrenalina cerebral (xoc d'alta intensitat, xoc de baixa intensitat + dosi moderada d'adrenalina), per sota (xoc de baixa intensitat, xoc de baixa intensitat + dosi baixa d'adrenalina) o per sobre (xoc de baixa intensitat + dosi alta

d'adrenalina, xoc d'alta intensitat + dosi moderada d'adrenalina) del qual s'obtenen males retencions.

En el segon treball, Gold i van Buskirk (1978b), a més de replicar els resultats de l'experiment anterior, van estudiar l'efecte de l'administració d'antagonistes adrenèrgics pre-entrenament sobre la relació adrenalina-noradrenalina-retenció. En aquest treball, l'administració de propranolol (antagonista dels receptors β -adrenèrgics implicats principalment en la facilitació de la memòria per part de l'adrenalina, vegeu 2.2.4.1) 30 minuts abans de l'entrenament va bloquejar l'efecte facilitador d'una dosi moderada d'adrenalina sobre l'alliberació de noradrenalina cerebral i sobre la retenció d'un entrenament realitzat amb un xoc de baixa intensitat, però no va afectar la disminució de la concentració de noradrenalina ni de la retenció produïda per aquesta mateixa dosi en condicions d'entrenament amb un xoc d'alta intensitat. Per altre part, la pre-administració de fenoxibenzamina (antagonista dels receptors α -adrenèrgics implicats principalment en la disrupció de la memòria per part de l'adrenalina, vegeu 2.2.4.1) no va alterar l'efecte de la dosi facilitadora d'adrenalina ni sobre la concentració de noradrenalina ni sobre la retenció, però va bloquejar tant l'exocés d'alliberació de noradrenalina cerebral com la disrupció de la retenció quan l'adrenalina era administrada després d'un entrenament amb un xoc d'alta intensitat.

Així doncs, sembla que l'alliberació de noradrenalina cerebral produïda per l'entrenament es suma a la produïda per l'administració d'adrenalina sistèmica post-entrenament. Això, juntament amb la relació existent entre l'alliberació total de noradrenalina i la retenció posterior, recolzen la idea de que l'adrenalina exerceix els seus efectes sobre la consolidació de la memòria, almenys en part, mitjançant l'alliberació de noradrenalina cerebral. No obstant, aquesta relació aditiva no sembla

cumplir-se en els animals inmadurs, en els quals probablement serien més importants altres vies d'acció de l'adrenalina sobre la consolidació de la memòria (Gold, Murphy i Cooley, 1982).

Taula 2.2.12. Implicació de la noradrenalina cerebral en la modulació de la memòria per part de l'adrenalina.

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Gold i van Buskirk (1978a)	Rates	Evitació passiva (0.7 mA 0.4")	<ul style="list-style-type: none"> ADR 0.001, 0.1, 0.5 mg/kg (sc) post <p>Anàlisi de [NA] en telencèfal-diencefàl i tronc de l'encèfal 10', 30', 90' o 24 h. post</p>	<ul style="list-style-type: none"> [NA]: Salí = ps-zoc = ADR 0.001 ADR 0.1 i en tele.-dien. (28% als 10', i en tronc encèfal (26% als 10' i 16% als 30') ADR 0.5 i en tele.-dien. (38% als 10' i 33% als 30') i en tronc encèfal (41% als 10' i 34% als 30') Retenció: Salí baixa ADR 0.001 m ADR 0.1 r ADR 0.5 i
		Evitació passiva (2 mA 0.4")	<ul style="list-style-type: none"> ADR 0.1 mg/kg (sc) post <p>Anàlisi de [NA] en telencèfal-diencefàl i tronc de l'encèfal 10', 30' o 24 h. post</p>	<ul style="list-style-type: none"> [NA]: Salí i en tele.-dien. (20% als 10') i tronc encèfal (17% als 10') (respecte ps-zoc) ADR 0.1 en tele.-dien. (37% als 10', 32% als 30') i tronc encèfal (42% als 10' i 35% als 30') Retenció: Salí bona ADR 0.1 i

(continua)

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Gold i van Buskirk (1978b)	Rates	Evitació passiva (0.7 mA 0.4")	<ul style="list-style-type: none"> - PROP (0.5 mg/kg) o FBZ (2 mg/kg) ip 30' pre - ADR 0.1 mg/kg (sc) post <p>Anàlisi de [NA] en telencèfal-diacèfal i tronc de l'encèfal 10', 30' o 24 h. post</p>	<ul style="list-style-type: none"> - [NA]: - PROP, FBZ = - ADR 0.1 ↑ en telenc.-dien. (20% als 10') i tronc encèfal (18% als 10') - PROP + ADR = - FBZ + ADR ↑ (igual que ADR) - Retenció: - PROP, FBZ = - ADR 0.1 ↓ - PROP + ADR = - FBZ + ADR ↑
		Evitació passiva (2 mA 0.4")	<ul style="list-style-type: none"> - idem 	<ul style="list-style-type: none"> - [NA]: - PROP, FBZ = - ADR 0.1 ↓ en telenc.-dien. (36% als 10' i 30% als 30') i tronc encèfal (44% als 10' i 33% als 30') - PROP + ADR ↓ (igual que ADR) - FBZ + ADR = - Retenció: - PROP, FBZ = - ADR 0.1 ↓ - PROP + ADR ↓ - FBZ + ADR =
Gold, Murphy i Cooley (1982)	Rates de 16 dies d'edat		<ul style="list-style-type: none"> - No xoc + salí - No xoc + ADR (0.1 mg/kg) - Xoc (0.6 mA 0.8") + salí - Xoc (0.6 mA 0.8") + ADR (0.1 mg/kg) - Xoc (3 mA 2") <p>Mesura de [NA] en proencèfal i tronc de l'encèfal 10' després del xoc</p>	<ul style="list-style-type: none"> - [NA] proencèfal: - ↓ similar (20%) per tots tractaments. - Efectes xoc i ADR no additius - [NA] tronc encèfal: - ↓ només xoc baix + salí i xoc alt - = resta de grups

[NA], concentració de noradrenalina; FBZ, fenoxibenzamina; PROP, propranolol; ADR, adrenalina; sc, subcutània; post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; ↑, augment; ↓, disminució; =, no efecte

b) Sistema noradrenèrgic de l'amígdala

Treballs realitzats amb tècniques de lesió o estimulació elèctrica o química han relacionat l'amígdala amb els processos d'aprenentatge i memòria (Kapp, Pascoe i

Bixler, 1984; Kenridge, Shaw i Aggleton, 1991; Liang, Bennett i McGaugh, 1985; Liang i McGaugh, 1987; McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill i Brioni, 1990; Sternberg i Gold, 1981a), especialment en el cas de condicionaments de caire aversiu (Cahill i McGaugh, 1990; Ellis i Kesner, 1983). De fet, l'amígdala jugaria un paper en la modulació de la memòria més que no pas en l'emmagatzematge permanent de la informació, ja que la seva lesió no sembla afectar la retenció de memòries ja consolidades (McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill i Brioni, 1990). En concret, es considera que la funció de l'amígdala en els processos de memòria consistiria en integrar les influències neuromoduladores sobre la consolidació (McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill i Brioni, 1990), ja que la seva manipulació altera la modulació de la memòria produïda per drogues que afecten els sistemes colinèrgic, opioid, GABAèrgic, vasopresinèrgic, etc (Cahill i McGaugh, 1991; Introini-Collison, Arai i McGaugh, 1989; McGaugh, Introini-Collison i Nagahara, 1988; McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill i Brioni, 1990; Tomaz, Dickinson-Anson i McGaugh, 1992). Diversos treballs (Introini-Collison, Miyazaki i McGaugh, 1991; Kesner i Ellis, 1983; Liang, Juler i McGaugh, 1986; McGaugh, Introini-Collison i Nagahara, 1988; McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill i Brioni, 1990) realitzats amb estimulació elèctrica o química indiquen que el sistema noradrenèrgic de l'amígdala, i en especial el corresponent als receptors β , sembla ser el principal responsable d'aquesta implicació de l'amígdala en la consolidació de la memòria. Un cop realitzada aquesta integració de les aferències moduladores, sembla que l'amígdala enviaria les seves influències sobre altres àrees cerebrals implicades en la consolidació de la memòria mitjançant eferències incloses en l'estria terminal (Liang, Messing i McGaugh, 1983; Liang i McGaugh, 1983a; Liang, McGaugh i Yao, 1990).

Com hem vist en l'apartat anterior, existeix una alliberació de noradrenalina a conseqüència de l'entrenament que afecta a moltes regions cerebrals (Gold i Welsh, 1987), però no totes semblen estar involucrades en l'efecte de l'adrenalina sobre la consolidació de la memòria. Bennett, Kaleta-Michaels, Arnold i McGaugh (1990) van realitzar un experiment en el qual l'administració de la neurotoxina noradrenèrgica DSP-4 just abans de l'entrenament (que depleciona la noradrenalina simpàtica i la noradrenalina cerebral de forma força selectiva, afectant en especial les àrees innervades pel feix noradrenèrgic dorsal, però no tant d'altres zones com l'amígdala) o 14 dies abans de l'entrenament (de forma que durant l'entrenament només hi ha depleció central), va produir en ambdós casos una disminució de la retenció tant d'un condicionament d'evitació passiva com d'evitació activa d'un sentit. Aquesta disminució de la retenció va ser bloquejada per l'administració post-entrenament d'adrenalina. Per tant, si l'adrenalina sembla actuar mitjançant l'alliberació de noradrenalina cerebral, com hem vist abans, i la noradrenalina en regions cerebrals innervades pel feix noradrenèrgic dorsal estava deplecionada, podem arribar a la conclusió que les principals zones noradrenèrgiques cerebrals implicades en l'acció de l'adrenalina no estan innervades per aquest feix. Els autors del treball suggereixen la implicació de l'amígdala (vegeu taula 2.2.13). En efecte, l'amígdala, en la qual també s'allibera noradrenalina com a conseqüència de situacions estressants (Tanaka, Yokoo, Mizoguchi, Yoshida, Tsuda i Tanaka, 1991), sembla ser de vital importància per a l'expressió de l'efecte modulador de l'adrenalina, ja que la seva lesió amb NMDA, que destrueix el cossos neuronals deixant intactes les fibres de pas, bloqueja l'efecte facilitador de l'adrenalina (Cahill i McGaugh, 1991).

Una prova directe de la implicació del sistema noradrenèrgic de l'amígdala en la modulació de la retenció per part de l'adrenalina la trobem en un treball de Liang,

Juler i McGaugh (1986). Els resultats d'aquest estudi van mostrar com l'efecte disruptor de la desmedul·lació adrenal era bloquejat per l'administració intra-amígdala post-entrenament de noradrenalina i, el que encara resulta més interessant, la facilitació de la retenció produïda per l'administració subcutània d'adrenalina post-entrenament en animals intactes va ser bloquejada per l'administració intra-amígdala de propranolol just abans de la injecció sistèmica. Aquestes dades suggereixen la possibilitat de que l'adrenalina realitzi la seva funció facilitadora de la retenció augmentant l'alliberació de noradrenalina en l'amígdala.

Aquesta relació adrenalina-amígdala ha estat estudiada en altres experiments des del punt de vista de les connexions de l'amígdala. Aquesta estructura té dos tractes principals de comunicació que contenen aferències i eferències: la estria terminal (ST), que conté fonamentalment connexions recíproques entre el nucli central de l'amígdala i el *bed nucleus* de l'estria terminal, que alhora projecta cap a moltes àrees cerebrals, incloent les neurones colinèrgiques magnocel·lulars basals del prosencèfal, i la via amigdalofugal ventral (VAF), que proporciona la major part de la innervació noradrenèrgica de l'amígdala (Liang, McGaugh i Yao, 1990). S'ha hipotèsitzat que l'adrenalina és capaç d'activar projeccions noradrenèrgiques des del tronc de l'encèfal cap a diverses regions cerebrals incloent-hi l'amígdala, i que aquesta alliberació de noradrenalina en l'amígdala pot activar vies que serveixin per modular el processament de la memòria en altres zones cerebrals. D'acord amb aquesta hipòtesi caldria esperar que el bloqueig de les aferències que porten les influències de l'adrenalina cap a l'amígdala atenuessin l'efecte de la modulació de la memòria per part de l'adrenalina perifèrica, però no haurien d'alterar l'efecte de la noradrenalina administrada intra-amígdala. Per altra banda, el bloqueig de les vies que porten les influències moduladores de l'amígdala cap a altres zones cerebrals haurien d'atenuar els efectes

tant de l'adrenalina perifèrica com de la noradrenalina intra-amígdala. En aquest sentit, s'ha observat que la lesió de la VAF, que produeix una disminució important, però no total, de la innervació noradrenèrgica de l'amígdala, atenua l'efecte de l'adrenalina, augmentant la dosi d'adrenalina sistèmica necessària per a la producció de l'efecte facilitador, però no altera l'acció moduladora de l'administració de noradrenalina intraamígdala (Liang, McGaugh i Yao, 1990). Per la seva part, la lesió de la ST bloqueja tant l'efecte facilitador de l'administració subcutània post-entrenament de diverses dosis d'adrenalina (Liang i McGaugh, 1983b), com l'efecte modulador de l'administració intraamígdala de noradrenalina (Liang, McGaugh i Yao, 1990).

No coneixem l'existència de treballs que hagin estudiat la possible relació entre el sistema noradrenèrgic de l'amígdala i la disrupció de la memòria causada per un excés d'adrenalina post-entrenament. Aquesta absència d'experiments possiblement és deguda al fet que en aquest efecte disruptor intervenen altres factors a més de l'alteració de la consolidació de la memòria (vegeu 2.2.2.2). No obstant, és probable que aquest excés d'adrenalina perifèrica, que com hem vist a l'apartat anterior suposa un augment excessiu en l'alliberació de noradrenalina central, comporti un excés en l'activitat del sistema noradrenèrgic de l'amígdala. Aquest excés d'alliberació en l'amígdala comportaria una disrupció de la consolidació de la memòria (Kesner i Ellis, 1983; Liang, McGaugh i Yao, 1990).

En resum, existeixen dades experimentals que recolzen la idea de què l'efecte facilitador de l'administració sistèmica d'adrenalina post-entrenament sobre la consolidació de la memòria implica l'alliberació, mediada per la via amígdalofugal ventral, de noradrenalina a l'interior de l'amígdala. A més, aquesta noradrenalina alliberada sembla

actuar sobre receptors β -adrenèrgics i enviar, via l'estria terminal, eferències moduladores cap a altres zones cerebrals relacionades amb el processament de la memòria.

Taula 2.2.13. Implicació de l'amígdala i, en concret, del sistema β -noradrèrgic de l'amígdala, en la modulació de la memòria per part de l'adrenalina.

AUTORS	ANIMALS	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Bennett, Kaleta-Michaels, Arnold i McGaugh (1990)	Rates	Evitació passiva (600 μ A 1") Evitació activa en un semic (600 μ A 30")	- DSP4 (2 administracions ip. de 50 mg/kg) 2 dies o 2 setmanes pre - ADR 0.01 mg/kg (ev. pa.) o 0.1 mg/kg (ev. ac.) (sc) post	- DSP4: = evit. pas. + evit. act. - ADR = - DSP4 + ADR: = ev. pa. = ev. ac.
Cahill i McGaugh (1991)	Rates	Evitació passiva (0.7 mA 0.35")	- Lesió complex amigdalínd amb NMDA 7 dies pre - ADR 0.1 mg/kg (ip) post	- Lesió amígdala + - ADR † - Lesió + ADR =
Liang, Juler i McGaugh (1986)	Rates	Evitació passiva (1 mA 1") Evitació passiva (0.7 mA 1")	- ADXM 2 setmanes pre - NA 0.2 μ g (ia) post - PROP 0.2 μ g (ia) post + ADR 0.1 mg/kg (sc) post-administració ia.	- ADXM = - ADXM + NA = - PROP = - ADR † - PROP + ADR =
Liang i McGaugh (1983b)	Rates	Evitació passiva (0.7 mA 0.5")	- Lesió ST 10-14 dies pre - ADR 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc) post	- Lesió ST = - ADR 0.01, 0.1, 1 † - Lesió ST + ADR 0.01, 0.1, 1 =
Liang, McGaugh i Yeo (1990)	Rates	Evitació passiva (0.9 mA 0.9") Evitació passiva (1.2 mA 1.2") Evitació passiva (0.7 mA 1")	- Lesió VAF o ST 14 dies pre - NA 0.2 μ g (ia) post - Lesió VAF o ST 14 dies pre - NA 0.2, 1, 5 μ g (ia) post - Lesió VAF 14 dies pre - ADR 0.01, 0.1, 0.5 mg/kg (sc) post	- NA † - Lesió VAF + NA † - Lesió ST + NA = - NA 0.2 † - NA 1 = - NA 5 † - Lesió VAF + NA 0.2 † - Lesió VAF + NA 1, 5 = - Lesió ST + NA 0.2, 1, 5 = - ADR 0.01 = - ADR 0.1 † - ADR 0.5 = - Lesió VAF + ADR 0.01, 0.1 = - Lesió VAF + ADR 0.5 †

PROP, propranolol; ST, estria terminal; VAF, via amígdalo-fugal ventral; ADXM, desmedul·lació adrenal; ia, intraamígdala; NA, noradrenalina; ADR, adrenalina; †, facilitació; ‡, disruptió; =, no efecte

c) Participació del locus coeruleus

En l'apartat anterior hem vist com la modulació de la memòria per part de l'adrenalina post-entrenament implica molt probablement l'alliberació de noradrenalina en l'amígdala per via d'aferències provinents del tronc de l'encèfal. Si aquesta hipòtesi fos correcta, caldria esperar que tant l'estrés com l'administració sistèmica d'adrenalina perifèrica afectessin d'alguna forma el funcionament dels nuclis tronco-encefàlics que aporten noradrenalina a l'amígdala, i concretament del locus coeruleus, ja que és el major productor de noradrenalina cerebral. En efecte, l'estrés activa les neurones noradrenèrgiques del locus coeruleus (Valentino, Page i Curtis, 1991), que per altre part estan fortament innervades per neurones adrenèrgiques del sistema nerviós central (Kachidian, Astier, Renaud i Bosler, 1990). Pel que fa a l'efecte de l'administració d'adrenalina, Holdefer i Jensen (1987) van realitzar un treball en el qual s'estudiava l'activitat espontània de neurones individuals del locus coeruleus en rates anestesiades a les quals se'ls havia administrat per via intraperitoneal una solució salina o bé una dosi d'adrenalina compatible amb les dosis efectives en la producció de facilitació de la retenció en estudis conductuals. Els resultats d'aquest treball van mostrar com l'adrenalina era capaç d'augmentar l'activitat espontània de les cèl·lules del locus coeruleus. Cal tenir en compte que l'activitat espontània d'aquestes neurones s'associa amb l'alliberació de noradrenalina. No obstant, no sembla clara quina seria la via per la qual l'adrenalina perifèrica seria capaç d'alterar el funcionament del locus coeruleus. Segons els propis Holdefer i Jensen (1987), existirien tres possibilitats. En primer lloc, proposen la possibilitat de que l'adrenalina pogués penetrar la barrera hematoencefàlica en petites quantitats quan és administrada en dosis altes; no obstant, ja hem vist que l'efecte de l'adrenalina sobre la retenció sembla ser fonamentalment d'origen perifèric (vegeu 2.2.4.2). En segon lloc, podria ser que l'alteració del locus

coeruleus fos conseqüència de l'activació dels receptors perifèrics; així, per exemple, les aferències cardiovasculars regulen l'activitat d'aquesta regió. Finalment, existeix la possibilitat que l'efecte sigui mediat per via d'alliberació d'ACTH per part de l'adrenalina perifèrica, ja que l'ACTH altera l'activitat del locus coeruleus; no obstant, com ja veurem més endavant, l'efecte modulador de l'adrenalina sobre la retenció no sembla implicar l'alliberació d'ACTH (McGaugh, Bennett, Liang, Juler i Tam, 1987).

Així doncs, sembla que l'efecte de l'adrenalina perifèrica sobre la consolidació de la memòria podria estar mediada per l'activació d'aferències noradrenèrgiques de l'amígdala que provindrien fonamentalment del locus coeruleus.

2.2.5.2. Alteracions del metabolisme de la glucosa

L'administració sistèmica de glucosa post-entrenament és capaç de facilitar la consolidació de la memòria. Aquest efecte facilitador de la glucosa té unes característiques molt similars a les de l'acció de l'adrenalina sobre els mateixos processos. Així, l'efecte de la glucosa pot ajustar-se a una corba dosi-resposta en forma d'U invertida, és temps-dependent, es produeix en diversitat de tasques, incloses les apetitives (Gold, 1986b; Hall i Gold, 1986; Messier i Destrade, 1988; Messier i White, 1987; Packard i White, 1990), facilita la memòria en joves i vells, inclosos els humans (Gold i Stone, 1988; Gonder-Frederick, Hall, Vogt, Cox, Green i Gold, 1987; Hall, Gonder-Frederick, Chewing, Silveira i Gold, 1989; Parsons i Gold, 1992), i l'efecte final (facilitació o disrupció) d'una dosi determinada depèn de la intensitat del xoc utilitzat, produint-se facilitació amb xocs de baixa intensitat i disrupció amb xocs d'alta intensitat (Gold, Vogt i Hall, 1986). Aquesta similitud en els efectes, juntament

amb el fet que l'alliberació de glucosa és un dels principals efectes fisiològics de l'adrenalina (Gorbman, Dickhoff, Vigna, Clark i Ralph, 1983), ha servit perquè alguns investigadors suggerissin la possibilitat que l'adrenalina realitzés la seva funció moduladora de la memòria mitjançant l'alliberació de glucosa. A més, a diferència de l'adrenalina, la glucosa travessa la barrera hematocnefàlica i facilita la retenció de forma dosi i temps-dependent quan és administrada post-entrenament en els ventricles cerebrals (Lee, Graham i Gold, 1988).

Existeixen una sèrie de treballs que recolzen aquesta possible relació entre l'adrenalina i la glucosa en la modulació de la memòria (vegeu taula 2.2.14). Així, Hall i Gold van mesurar els nivells de glucosa plasmàtica en diferents situacions d'activitat del sistema adrenèrgic. En un primer treball (Hall i Gold, 1986) van relacionar l'efecte de l'entrenament amb diversos xocs i l'efecte de diverses dosis d'adrenalina sobre la concentració de glucosa plasmàtica amb la seva acció sobre la memòria. Els resultats van mostrar que, de forma molt similar al que succeïa amb l'adrenalina plasmàtica (vegeu 2.2.1.2), l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat no produeix canvis en la glucosa plasmàtica respecte al grup manipulats, però que no va rebre xoc, mentre que un xoc d'alta intensitat va produir un augment important en el nivell de glucosa plasmàtica als 10 i 30 minuts post-entrenament. De la mateixa forma, una dosi d'adrenalina no efectiva en la modulació de la memòria amb un entrenament amb xoc de baixa intensitat no produeix canvis en el nivell de glucosa sanguini, mentre que una dosi facilitadora produeix un augment als 10 i 30 minuts, i una dosi disruptora produeix un augment encara més gran en els mateixos intervals post-administració. En el segon dels treballs de Hall i Gold (1990) s'estudiava la relació entre els efectes de l'adrenalectomia en la retenció, normalment atribuïts a l'adrenalina (vegeu 2.2.1.3), i els nivells plasmàtics de glucosa. En aquest treball es

va mostrar com l'adrenalectomia realitzada 1 dia abans de l'entrenament, que suposa només una lleugera disminució no significativa en la retenció, produeix una disminució en els nivells basals de glucosa en sang i una petita alteració de la reactivitat d'aquests nivells davant del xoc, concretament es retarda fins els 30' l'augment de glucosa en sang que ja és observable als 5' en els animals control. Per altra part, quan la intervenció es realitza 2 dies abans de l'entrenament, que en general produeix dèficits importants de memòria, suposa una disminució dels nivells basals en sang i una gran alteració de la resposta de la glucosa al xoc, ja que en comptes d'observar-se un augment, com en els animals control, s'observa una disminució dels nivells de glucosa en sang. Pel que fa a la realització de la intervenció 8 dies abans de l'entrenament, no s'observa efecte ni sobre la retenció ni sobre la glucosa plasmàtica basal, però sí que està alterada la reactivitat al xoc de la glucosa, ja que no s'observa cap canvi en els nivells plasmàtics davant del xoc. A la vista dels resultats, els autors del treball consideren que l'alteració dels patrons de resposta de la glucosa davant del xoc pot contribuir a explicar els dèficits de memòria produïts per l'adrenalectomia encara que només sigui en part, ja que en la intervenció 8 dies abans de l'entrenament no es produeixen alteracions en la retenció, però sí en la resposta de la glucosa. A més consideren que aquests resultats recolzen la idea de que la glucosa és un mediador dels efectes de l'adrenalina. No obstant, considerem que aquest treball té un error metodològic greu que fa mantenir certa precaució davant dels resultats. Així, les mesures de la retenció després de l'adrenalectomia es van realitzar després de l'entrenament amb un xoc de baixa intensitat (0.5 mA 2"), que efectivament comporta un dèficit quan la intervenció es realitza 2 dies abans del condicionament, mentre que la mesura dels efectes de l'adrenalectomia sobre la glucosa plasmàtica es van realitzar després d'un xoc d'alta intensitat (2 mA 2"), que com hem vist en l'apartat 2.2.1.3

no produeixen dèficits de retenció ni quan la intervenció es realitza 48 hores abans de l'entrenament.

La importància dels nivells de glucosa en sang per a la posterior retenció són posats en dubte per, almenys, un experiment (Messier i White, 1987) on s'observa que l'efecte de l'administració de glucosa post-entrenament sobre la retenció no es correlaciona amb modificacions en el nivell de glucosa en sang; és a dir, és possible que les modificacions en els nivells de glucosa plasmàtica no siguin una variable determinant de l'efecte de l'administració de glucosa post-entrenament sobre la retenció.

També existeixen altres treballs que estudien aquesta relació adrenalina-glucosa-retenció, però d'una manera més indirecte, ja que, en realitat, el que estudien és la necessitat o no de l'activitat adrenèrgica perquè la glucosa afecti la retenció (cal recordar que l'activitat adrenèrgica sembla important perquè diferents tractaments tinguin efecte sobre la memòria; vegeu 2.2.3). En cas que la glucosa fos un pas posterior a l'adrenalina en la modulació de la memòria, caldria esperar que la manca d'acció del sistema adrenèrgic (adrenalectomia i desmedul.lació adrenal, o bloqueig de receptors adrenèrgics) no alterés l'efecte facilitador de la glucosa. En aquest sentit, tant l'efecte deteriorant de l'adrenalectomia com de la desmedul.lació adrenal sobre la retenció són atenuats per l'administració post-entrenament de glucosa (Hall i Gold, 1990; White i Messier, 1988). Per altra banda, l'efecte modulador de la glucosa post-entrenament no és alterat per l'administració 30 minuts pre-entrenament d'antagonistes α o β -adrenèrgics (Gold, Vogt i Hall, 1986).

Així doncs, sembla que hi ha indicis per plantejar la hipòtesi que l'adrenalina realitza, almenys en part, els seus efectes sobre la consolidació de la memòria a través de l'alliberació de glucosa al torrent sanguini. No obstant, creiem que en l'actualitat no existeix suficient informació com per pronunciar-se a favor o en contra d'aquesta hipòtesi. Tampoc sembla massa clar quina seria la via per la qual la glucosa alliberada facilitaria la retenció, malgrat que s'ha proposat que probablement aquest efecte es deuria a una facilitació de la síntesi d'acetilcolina cerebral (fonamentalment en l'hipocamp) en el període post-entrenament (Messier, Durkin, Mrabet i Destrade, 1990).

Taula 2.2.14. Implicació de la glucosa en els efectes de l'adrenalina sobre la memòria.

AUTORS	SUBJECTES	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Gold, Vogt i Hall (1986)	Rats	Evitació passiva (0.5 mA 0.7')	<ul style="list-style-type: none"> • FBZ 2 mg/kg, PROP 0.5 mg/kg (p) 30' pre • GLU 100 mg/kg post 	<ul style="list-style-type: none"> - GLU ↑ - FBZ i PROP = - FBZ, PROP + GLU ↑
		Evitació passiva (0.7 mA)	• Idem	<ul style="list-style-type: none"> - GLU ↓ - FBZ = - FBZ + GLU ↓ - PROP ↓ - PROP + GLU ↓ (disrupció comparable a PROP)
Hall i Gold (1986)	Rats	Evitació passiva (no xoc) (0.5 mA 0.75') (2 mA 2')	- Anàlisi de [GLU] 30' pre, immediat, 5', 10' i 30' post	<ul style="list-style-type: none"> - [GLU] No xoc i 0.5 mA ↑ - [GLU] 2 mA ↑↑ (augment major que no xoc i 0.5 mA als 10' i 30')
		Evitació passiva (no xoc)	<ul style="list-style-type: none"> - ADR 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc) post Anàlisi de [GLU] 30' pre, immediat, 5', 10' i 30' post 	<ul style="list-style-type: none"> • [GLU] ADR 0.01 = • [GLU] ADR 0.1 ↑ (als 10' i 30') • [GLU] ADR 1 ↑↑ (majors que ADR 0.1 als 10' i 30')

(continua)

AUTORS	SUBJECTES	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Hall i Gold (1990)	Rates	Evitació passiva (0.5 mA 2")	- SHAM o ADX 1, 2 o 8 dies pre	- Retenció: ADX 1 dia = (petita i no significativa) ADX 2 dies † ADX 8 dies =
		Evitació passiva (2 mA 2")	- SHAM o ADX 1, 2 o 8 dies pre Anàlisi de [GLU] 30' pre, immediat, 5', 10' i 30' post	- Nivells basals [GLU]: ADX 1, 2 dies † ADX 8 dies = - Resposta [GLU] davant del xoc: SHAM † 5', 10', 30' ADX 1 dia † 30' ADX 2 d. † immediat, 10' ADX 8 dies no hi ha resposta
		Evitació passiva (0.5 mA 2")	- SHAM 2 dies pre + salí (sc) post - ADX 2 dies pre + salí (sc) post - ADX 2 dies pre + GLU 1250 mg/kg (sc) post	- ADX † - ADX + GLU =
Messier i White (1987)	Rates	Condicionament clàssic (Supressió condicionada de beguda)(2 mA 2 aparellaments)	- GLU 1, 2, 3, 4 g/kg A més extreccions i anàlisi [GLU] en plasma pre, 15', 30', 45', 60' i 120' post-tractament	- Retenció: GLU 1 = GLU 2 † GLU 3, 4 = - [GLU]: GLU 1, 2, 3 † similars
White i Messier (1988)	Rates	Condicionament clàssic (Supressió condicionada de beguda) (0.6, 0.8, 2 mA) (2 & 10 aparellaments)	- Intacte, SHAM, ADXM pre	- ADXM i SHAM † (produïen deficiències similars) - ADXM = en 2 mA i 10 aparell. † en 2 mA 2 aparell.
		Condicionament clàssic (Supressió condicionada de beguda)(2 mA 2 aparellaments)	- ADXM pre - GLU 2 g/kg immediat o 4 h post	- ADXM † - ADXM + GLU immediat = - ADXM + GLU 4 h post †

FBZ, fenoxibenzamina; PROP, propranolol; GLU, glucosa; [GLU], nivells de glucosa en plasma; ADR, adrenalina; ADX, adrenalectomia; ADXM, desmedul·lació adrenal; SHAM, operació control; post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; †, augment o facilitació; ‡, disminució o disruptió; =, no efecte

2.2.6. Interacció amb altres sistemes hormonals que afecten la memòria

En general, els estudis sobre la implicació de les hormones en la modulació de la memòria han tendit a focalitzar-se sobre un sistema hormonal concret. Molts dels sistemes hormonals estudiats afecten d'una o altra forma la memòria. No obstant, és clar que aquestes condicions són totalment artificials, ja que les situacions utilitzades en el laboratori (manipulació, entrenament, tractament, etc.) afecten una gran varietat d'hormones i, encara més, les pròpies hormones interactuen entre elles, és a dir, resulta pràcticament impossible actuar sobre un sistema hormonal sense afectar-ne d'altres. Aquesta complicació ha fet que l'estudi de la regulació polihormonal de la memòria s'hagi realitzat, com a molt, per parelles de sistemes hormonals.

En aquest apartat revisarem algunes de les interaccions de l'adrenalina amb altres sistemes hormonals en relació a la modulació de la memòria (vegeu taula 2.2.15).

2.2.6.1. Corticotropina (ACTH)

Malgrat que l'ACTH ha estat relacionada amb la modulació de la memòria en múltiples ocasions (de Almeida, Kapczinski i Izquierdo, 1983; de Almeida i Izquierdo, 1984; Martinez, Schulteis i Weinberger, 1991; McGaugh, 1983; McGaugh i Gold, 1989), s'han realitzat pocs treballs que estudiïn una possible interacció entre aquesta hormona i l'adrenalina en els processos de modulació de la memòria. Les característiques d'aquesta interacció no són gaire clares.

Per una part, l'adrenalina estimula l'alliberació d'ACTH (Berkenbosch, Vermes, Binnekade i Tilders, 1981; Tilders, Berkenbosch i Smelik, 1982), mentre que l'administració perifèrica d'ACTH o d'un anàleg (Organon 2766) en dosis efectives sobre la retenció no altera els nivells d'adrenalina en plasma (McCarty i Gold, 1981). Això podria fer pensar en la possibilitat que l'adrenalina realitzés la seva funció sobre els processos de memòria mitjançant l'alliberació d'ACTH. Si aquesta hipòtesi fos correcta, l'ACTH hauria de poder realitzar el seu efecte en absència d'adrenalina, mentre que el cas contrari no hauria de ser possible. Existeixen dades que semblen recolzar la idea d'una mediació de l'ACTH. Així, el dèficit en la retenció produït per l'adrenalectomia va ser atenuat per l'administració post-entrenament d'ACTH₄₋₁₀ (Borrell, del Cerro, Guaza, Zubiaur, de Wied i Bohus, 1985). A més, com ja vem comentar a l'apartat 2.2.3.1, la manca d'amnèsia en rates adrenalectomitzades 240 hores abans de l'entrenament va ser reinstaurada per un tractament amb corticoesterona (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983a), presumiblement degut a què aquesta hormona bloqueja l'augment d'ACTH causat per l'adrenalectomia. No obstant, els resultats d'un experiment de McGaugh, Bennett, Liang, Juler i Tam (1987) van clarament en contra d'aquesta hipòtesi, és a dir, indiquen que l'adrenalina no modula els processos de memòria mitjançant l'alliberació d'ACTH. En aquest treball, l'administració de dexametasona pre-entrenament, que bloqueja l'alliberació posterior d'ACTH, no va alterar la facilitació produïda per l'administració post-entrenament d'adrenalina.

Així doncs, malgrat l'acció de l'adrenalina sobre l'alliberació d'ACTH, sembla que els efectes de l'adrenalina i l'ACTH sobre la consolidació de la memòria són força independents.

2.2.6.2. Corticoesteroids

Només sembla existir un treball on s'hagi estudiat la interacció entre l'adrenalina i els corticoesteroids en relació a la modulació dels processos de memòria. En aquest treball (Borrell, de Kloet i Bohus, 1984) s'estudiava l'efecte antiamnèsic de l'adrenalina sobre els animals adrenalectomitzats en absència o presència de corticoesteroids. Els resultats d'aquest experiment van mostrar com la corticoesterona administrada pre-entrenament, però no la dexametasona, multiplicava per 10.000 la dosi mínima d'adrenalina post-entrenament necessària per revertir l'efecte amnèsic de l'adrenalectomia. Es pot considerar, per tant, que la corticoesterona, però no la dexametasona, atenua l'efecte antiamnèsic de l'adrenalina. La corticoesterona i la dexametasona es diferencien, entre d'altres coses, per la seva afinitat pels receptors de corticoesteroids. Així, la corticoesterona té alta afinitat pels receptors cerebrals localitzats fonamentalment a l'hipocamp, l'àrea septal i l'amígdala, mentre que la dexametasona presenta alta afinitat pels receptors perifèrics. Els autors de l'article suggereixen que els resultats obtinguts podrien ser interpretats en termes de "mecanismes d'estrés", existint dues possibles explicacions. En primer lloc proposen la possibilitat de què els corticoesteroids protegeixin els processos neurals contra un possible efecte deteriorant d'alts nivells d'adrenalina. Aquest sistema protector sembla mediat pels receptors de corticoesteroids del sistema límbic. No obstant, creiem que els resultats de l'experiment no recolzen aquesta idea, ja que en aquest cas s'estudiava l'efecte antiamnèsic de l'administració d'adrenalina en animals adrenalectomitzats, és a dir, sense adrenalina endògena. Per tant, no sembla que existís en aquest treball un excés d'adrenalina; més aviat al contrari, l'acció de la corticoesterona faria que per obtenir un mateix efecte de l'adrenalina sobre la retenció fossin necessàries dosis més altes. La segona alternativa proposada pels autors es basa en el fet que, davant d'una

situació d'estrés, l'adrenalina s'allibera ràpidament i va seguida per un alliberament més lent de corticoesteroids. Així, els corticoesteroids poden servir per "apagar" els mecanismes d'estrés activats per l'adrenalina, disminuint l'eficàcia de l'acció d'aquesta.

2.2.6.3. Pèptids opioïds

Existeixen tres grans famílies de pèptids opioïds anomenades pro-opiomelanocortina, preproencefalina i predinorfina (o preproencefalina B). Hi ha forces treballs que mostren com les encefalines (Met i Leu-encefalines), derivades de la preproencefalina i que són alliberades junt amb l'adrenalina per la medulla adrenal en resposta a l'estrés (Jarry, Duker i Wuttke, 1985), i la β -endorfina, derivada de la pro-opiomelanocortina i que és alliberada per la hipòfisi juntament amb l'ACTH en resposta a l'estrés (Vaswani, Richard i Tejawani, 1988), modulen la retenció de diversos tipus d'aprenentatge (Martinez, Schulteis i Weinberger, 1991; Martinez, Weinberger i Schulteis, 1988; McGaugh, 1983; McGaugh i Gold, 1989). El possible efecte de la dinorfina (derivada de la preprodinorfina) sobre la memòria no sembla tant clar o, almenys, no és tant generalitzat (Introini-Collison, Cahill, Baratti i McGaugh, 1987; McGaugh, 1989a).

Pel que fa a la interacció de l'adrenalina amb els pèptids opioïds en la modulació de la retenció, ha estat estudiada tant respecte a les encefalines, com a la β -endorfina. La Met- i la Leu-encefalina semblen tenir una relació diferent amb l'adrenalina en la modulació de la memòria. Així, mentre que la desmedul·lació adrenal simplement desplaça la corba dosi-resposta de la Leu-encefalina administrada sistèmicament

(Martínez i Rigter, 1982), aquesta intervenció o la denervació adrenal suposen un bloqueig total de l'efecte de la Met-encefalina perifèrica o central, que no és restaurat per una variació de la dosi, sinó per una administració substitutòria d'adrenalina (Conte, Rosito, Palmini, Lucion i de Almeida, 1986; Izquierdo, Carrasco, Dias, Perry, Netto i Wofchuk, 1982; Martínez i Rigter, 1982; Zhang, McGaugh, Juler i Introini-Collison, 1987). Aquests resultats suggereixen que mentre que la desmedul·lació adrenal atenua l'efecte de la Leu-encefalina probablement perquè suposa l'anulació d'una font endògena de Leu-encefalina que normalment actua en concert amb la substància injectada, la Met-encefalina requereix un cert nivell d'adrenalina circulant per produir el seu efecte (de forma similar al que succeïa amb altres tractaments, vegeu 2.2.3).

Pel que fa al paper de la β -endorfina sobre la memòria, ja hem vist en l'apartat 2.2.2.2 que estava estretament relacionada amb la disrupció produïda per altes dosis d'adrenalina post-entrenament o amb la facilitació produïda per l'administració pre-retenció d'adrenalina, però que no estava involucrada en la facilitació produïda per l'administració post-entrenament de baixes dosis d'adrenalina. Recordem que en aquest darrer cas, l'adrenalina bloqueja l'efecte disruptor de la β -endorfina i potencia l'efecte facilitador de la naloxona (vegeu 2.2.2.2). Malgrat que l'adició dels efectes facilitadors de la naloxona i l'adrenalina podria correspondre a la summa dels efectes de dos sistemes paral·lels independents, existeixen dades per pensar que tots dos sistemes convergeixen en l'afectació del sistema noradrenèrgic de l'amígdala. Pel que fa a l'adrenalina ja hem vist la importància del sistema β -adrenèrgic de l'amígdala en el seu efecte sobre la memòria (vegeu 2.2.5.1). Respecte a la facilitació produïda per la naloxona sembla que aquest sistema també és determinant en el seu efecte facilitador sobre la retenció, ja que per una part l'administració de naloxona potencia

l'efecte facilitador del clenbuterol (un agonista β -adrenèrgic d'efecte central) (Introini-Collison i Baratti, 1986) i, per altra banda, l'administració sistèmica o intra-amígdala d'antagonistes dels receptors β -adrenèrgics bloqueja l'efecte de la naloxona sobre la retenció (Introini-Collison i Baratti, 1986; Izquierdo i Graudenz, 1980; McGaugh, Introini-Collison i Nagahara, 1988). Tenint en compte que els receptors opioides semblen regular l'alliberació de noradrenalina en diverses regions cerebrals (McGaugh, 1989a), l'efecte facilitador de la naloxona sembla degut a l'alliberació del sistema noradrenèrgic de l'amígdala d'una inhibició tònica causada pel sistema opioid. La fi d'aquesta inhibició suposa, igual que en el cas de l'adrenalina, un augment de l'alliberació de noradrenalina, la qual actuaria específicament sobre els receptors β -adrenèrgics per produir facilitació de la memòria (vegeu 2.2.5.1).

2.2.6.4. Vasopressina

La vasopressina és una hormona hipofisària que s'ha relacionat en molts estudis amb la modulació de la memòria (de Wied, 1984; Kovács, 1987; Le Moal, Dantzer, Michaud i Koob, 1987; Martinez, Schulteis i Weinberger, 1991; McGaugh, 1983; McGaugh, Bennett, Liang, Juler i Tam, 1987). No obstant, aquesta vinculació de la vasopressina als processos de memòria ha estat criticada o matitzada en diverses ocasions (Dantzer, Bluthe, Tazi, Mormede, Ettenberg i van der Kooy, 1982; Ebenezer, 1988; Le Moal, Koob, Koda, Bloom, Manning, Sawyer i Rivier, 1981; Sahgal, 1984). La seva relació amb l'adrenalina en la modulació de la retenció sembla ser força complexa.

Per una part, l'administració post-entrenament o pre-retenció, ja sigui central o perifèrica, d'arginina-vasopressina (AVP) no altera l'efecte disruptor de l'adrenalectomia ni de la desmedul·lació adrenal (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983b; Borrell, del Cerro, Guaza, Zubiaur, de Wied i Bohus, 1985). Aquests resultats podrien ser interpretats de dues formes: tant podria ser que l'AVP actués sobre la memòria mitjançant l'alliberació d'adrenalina, com que fos necessari un cert nivell d'adrenalina circulant per possibilitar l'efecte de l'AVP. Aquesta darrera opció sembla recolzada pel fet que en rates adrenalectomitzades l'AVP potencia l'efecte facilitador de l'adrenalina, tant si les substàncies són administrades post-entrenament com pre-retenció (Borrell, de Kloet, Versteeg i Bohus, 1983b). Així doncs, sembla que per tal que la vasopressina pugui realitzar el seu efecte sobre la memòria és necessària la presència d'adrenalina perifèrica (de forma similar al que succeïa amb la Met-enkefalina i altres tractaments moduladors de la memòria; vegeu 2.2.3 i 2.2.6.3).

Per altra banda, existeix un treball realitzat amb rates Brattleboro HODI (homozigotes per a la diabetes insípida i que no sintetitzen vasopressina) i HEDI (heterozigotes per a la diabetes insípida amb síntesi de vasopressina) en el qual, quan els subjectes utilitzats són HEDI, és a dir, en presència de vasopressina, tant l'adrenalectomia com l'administració d'adrenalina post-entrenament a rates amb o sense adrenals té l'efecte habitual de disruptió i facilitació respectivament; però cap dels dos tractaments altera la retenció, ja dolenta de per si, quan s'empren subjectes HODI, és a dir, en absència de vasopressina (Borrell, del Cerro, Guaza, Zubiaur, de Wied i Bohus, 1985). Per tant, sembla que l'adrenalina tampoc té efectes sobre la retenció en absència de vasopressina. A més, recolzant el que s'ha dit en el paràgraf anterior, la vasopressina administrada post-entrenament només va facilitar la retenció, tant en rates HODI com HEDI, en animals amb operació control, però no en els

adrenalectomitzats. Per tant, els resultats d'aquest experiment semblen indicar que tant l'adrenalina com la vasopressina es necessiten mútuament per poder exercir la seva influència sobre la memòria. No obstant, els treballs de memòria realitzats amb aquest tipus de rates han estat força criticats, ja que sembla que tenen una "emocionabilitat" alterada que repercuteix en l'adquisició d'aprenentatges aversius, a més o en complex d'alterar la memòria dels mateixos (Gash i Thomas, 1984; Sahgal, 1984). També s'ha criticat l'associació entre les alteracions conductuals i la manca de vasopressina en les rates Brattleboro, ja que altres sistemes hormonals també es troben alterats (Martínez, Schulteis i Weinberger, 1991).

En resum, sembla que existeixen interaccions múltiples entre la vasopressina i l'adrenalina perifèrica en l'afectació dels processos de memòria i, molt probablement, ambdues hormones actuen com a factors cooperants.

Taula 2.2.14. *Interacció de l'adrenalina amb altres sistemes hormonals que afecten la memòria. Separats per línies gruixudes s'exposen els treballs realitzats amb 1) ACTH; 2) corticoesteroids; 3) pèptids opiòids; i 4) vasopressina).*

AUTORS	SUBJECTES	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Bortoll, de Kloet, Versteeg i Bobus (1983a)	Rates	Evitació passiva (0.5 mA 2')	- ADX o SHAM 48 ó 240 h. pre - Implantació de pelluc subcutanis de CS (100 mg) o DEX (25 mg/kg) 48 h abans ADX	- ADX 48 h ↓ ADX 48 + CS ↓ ADX 48 + DEX ↓ - ADX 240 h = ADX 240 + CS ↓
Bortoll, del Cerro, Guaza, Zubizar, de Wied i Bobus (1985)	Rates	Evitació passiva	- ADX o SHAM 48 hores pre - ACTH ₁₋₂₄ 60 µg/kg (sc) post	- ADX ↓ - ADX + ACTH =
McCarty i Gold (1981)	Rates		- Organon 2766 125, 250 mg/kg (sc) i anàlisi [ADR] basals, 5', 10', 20' i 40' post-administració	- [ADR] =
		Evitació passiva (0.6 mA 0.5')	- ACTH 0.3, 3 UI i anàlisi [ADR] basals, 5', 10', 20', i 40' post-administració	- [ADR] =

(continua)

Interacció amb altres sistemes hormonals que afecten la memòria

AUTORS	SUBJECTES	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
McGaugh, Bionell, Liang, Juler i Tam (1987)	Rates	Evitació passiva (0.6 mA 0.5')	<ul style="list-style-type: none"> - DEX 2 mg/kg (sc) 24 i 4 h. pre - ADR 0.1 mg/kg (sc) post 	<ul style="list-style-type: none"> - ADR ↑ - DEX = - ADR + DEX ↑
Borrell, de Kloet i Bobus (1984)	Rates	Evitació passiva (0.5 mA 2')	<ul style="list-style-type: none"> - ADX o SHAM 48 h. pre - Vehicle o CS 300 µg/kg (sc) o DEX 300 µg/kg (sc) pre - ADR 0.005, 0.05, 0.5, 5, 50, 500 µg/kg (sc) post 	<ul style="list-style-type: none"> - ADX ↓ - ADX + ADR 0.005, 0.05, 0.5, 5 µg/kg = - ADX + CS ↓ - ADX + CS + ADR 50 µg/kg = - ADX + DEX ↓ - ADX + DEX + ADR 0.005, 0.05, 0.5, 5 µg/kg =
Conte, Rosato, Palmira, Lucion i de Almeida (1986)	Rates	Evitació activa en dos semita (50 espais, xoc 0.8 mA, 10 5')	<ul style="list-style-type: none"> - ADXM o Intacte 21 dies pre - ADR 1.2 µg/kg (sc) 5' pre - Met-enkefalina 25 ng (icv) post 	<ul style="list-style-type: none"> - Intacte: Met ↓ - ADXM: Met = - ADR = - ADR + Met ↓
Borrell, de Kloet, Versteeg i Bobus (1983b)	Rates Wistar	Evitació passiva (0.5 mA 2')	<ul style="list-style-type: none"> - ADX, ADXM o SHAM 48 h. pre - AVP 1 µg (sc o icv) post - AVP 1 µg (sc) pre-retenció 	<ul style="list-style-type: none"> - ADX ↓ - ADX + AVP (sc o icv) ↑ - ADXM ↓ - ADXM + AVP (sc o icv) ↓
			<ul style="list-style-type: none"> - ADX 48 h. pre - ADR 0.0025, 0.05, 50 µg/kg (sc) + AVP 1 µg (sc) post 	<ul style="list-style-type: none"> - ADX ↓ - ADX + ADR 0.0025 ↓ - ADX + ADR 0.05 = - ADX + ADR 50 ↓ - ADX + ADR 0.0025 + AVP ↓ - ADX + ADR 0.05 + AVP = - ADX + ADR 50 + AVP ↓
			<ul style="list-style-type: none"> - ADX 48 h pre - ADR 0.0025, 0.05, 125 µg/kg (sc) 60' pre-retenció + AVP 1 µg (sc) pre-retenció (just després ADR) 	<ul style="list-style-type: none"> - ADX ↓ - ADX + ADR 0.0025 ↓ - ADX + ADR 0.05 = - ADX + ADR 50 ↓ - ADX + ADR 0.0025 + AVP ↑ - ADX + ADR 0.05 + AVP ↑ - ADX + ADR 50 + AVP ↑

(continua)

AUTORS	SUBJECTES	TASCA	TRACTAMENT	RESULTATS
Bocelli, del Cerro, Gauze, Zubizar, de Wied i Bobus (1985)	Rates Brattleboro HEDI i HODI	Evitació passiva	- ADX o SHAM 48 h pre - ADR 0.05, 50 µg/kg (sc) o AVP 2 µg/kg (sc) post	- HODI ↑ respecte HEDI - HEDI: ADR 50 ↑ AVP ↑ ADX ↓ ADX + ADR 50 ■ ADX + AVP ↓ - HODI: ADR 0.05, 50 ■ AVP ↑ ADX ■ ADX + ADR 0.05, 50 ■ ADX + AVP ■

ADX, adrenalectomia; ADXM, desmedul·lació adrenal; SHAM, operació control; ADR, adrenalina; [ADR], adrenalina en plasma; ACTH, corticotropina; CS, corticoesterona; DEX, dexametasona; MET, Met-enkefalina; post, post-entrenament; pre, pre-entrenament; ↑, facilitació o augment; ↓, disrupció o disminució; ■, no efecte.