

Diego Redolar Ripoll

Facilitación de la memoria por autoestimulación eléctrica  
intracraneal en ratas normales y con lesión cerebral

Tesis doctoral co-dirigida por:

Dra. Pilar Segura Torres

Dr. Ignacio Morgado Bernal

Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut  
Facultat de Psicologia  
Institut de Neurociències  
Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra (Barcelona), 2003

Este trabajo ha sido posible gracias a:

una beca FPI del subprograma de Formación de Profesorado Universitario del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (AP-97 18435694),

una ayuda de la CICYT (PM98-0169-C03-03),

una ayuda del Ministerio de Ciencia y Tecnología (*proyecto I + D*: BSO 2002 01908),

dos ayudas de la Generalitat de Catalunya (SGR-1997) y (SGR-2002).

**"It's a fortunate person whose brain  
Is trained early, again and again,  
And who continues to use it  
To be sure not to lose it,  
So the brain, in old age, may not wane"**

(Rosenzweig y Bennet, 1996)

## ABREVIATURAS

<b>2-DG</b>	2-Desoxiglucosa
<b>5-HT</b>	Serotonina
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	Hormona estimulante de los melanocitos $\alpha$
<b>aBL</b>	Amígdala basolateral
<b>Acc</b>	Núcleo accumbens
<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>AchE</b>	Acetilcolinesterasa
<b>ACTH</b>	Corticotropina
<b>AEIC</b>	Autoestimulación eléctrica intracraneal
<b>aL</b>	Amígdala lateral
<b>AP</b>	Área preóptica del hipotálamo
<b>APL</b>	Área preóptica lateral
<b>APM</b>	Área preóptica medial
<b>ATV</b>	Área tegmental ventral
<b>BDB</b>	Banda diagonal de Broca
<b>BO</b>	Bulbo olfactorio
<b>BST</b>	Lecho de la estría terminal
<b>CCK</b>	Colecistoquinina
<b>ChAT</b>	Colinaacetiltransferasa
<b>CM</b>	Centromediano
<b>CM-PF</b>	Complejo centromediano-parafascicular
<b>CPF</b>	Córtex prefrontal
<b>CPFm</b>	Córtex prefrontal medial
<b>CPFs</b>	Córtex prefrontal sulcal
<b>CREB</b>	<i>Cyclic AMP-responsive element-binding protein</i>
<b>CRF</b>	Factor liberador de corticotropina
<b>CS</b>	Colículos superiores
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DIP</b>	Núcleo dorsointermedio posterior del tálamo
<b>DLP</b>	Depresión a largo plazo
<b>DMS</b>	<i>Delayed matching to sample</i>
<b>DNMP</b>	<i>Delayed non-matching to position</i>
<b>DNMS</b>	<i>Delayed non-matching to sample</i>
<b>EIC</b>	Estimulación eléctrica intracraneal
<b>EICr</b>	Estimulación eléctrica intracraneal reforzante
<b>EP</b>	Núcleo entopeduncular
<b>EV2</b>	Evitación activa de dos sentidos
<b>FCN</b>	Factor de crecimiento nervioso
<b>fr</b>	Fascículo retroflexus
<b>FR</b>	Formación reticular
<b>GP</b>	Globo pálido
<b>HA</b>	Histamina
<b>HL</b>	Hipotálamo lateral
<b>HPM</b>	Haz prosencefálico medial
<b>LC</b>	Locus coeruleus
<b>LDTg</b>	Núcleo laterodorsal tegmental
<b>LMI</b>	Lámina medular interna
<b>MLA</b>	Metilcaconitina
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NBM</b>	Núcleo basal magnocelular
<b>NDR</b>	Núcleo dorsal del rafe
<b>NGLv</b>	Complejo geniculado lateral ventral
<b>NST</b>	Núcleo subtalámico
<b>NT</b>	Neurotensina
<b>NTS</b>	Núcleo del tracto solitario

<b>PB</b>	Prosencéfalo basal
<b>PF</b>	Núcleo parafascicular del tálamo
<b>PFl</b>	Parafascicular lateral
<b>PFm</b>	Parafascicular medial
<b>PKC</b>	Proteínquinasa C
<b>PLP</b>	Potenciación a largo plazo
<b>PPTg</b>	Núcleo pedunculopónticotegmental
<b>PV</b>	Pálido ventral
<b>RT</b>	Núcleo reticular talámico
<b>SGP</b>	Sustancia gris periacueductual
<b>SI</b>	Sustancia innominata
<b>SN</b>	Sustancia negra
<b>SNe</b>	Sustancia negra <i>pars compacta</i>
<b>SNr</b>	Sustancia negra <i>pars reticulata</i>
<b>Tu</b>	Núcleo tuberomamilar

# ÍNDICE

---

---

<b>I. PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS GENERALES</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES EXPERIMENTALES</b>	<b>9</b>
1. PSICOBIOLOGÍA DEL REFUERZO	14
1.1 Haz prosencefálico medial: anatomía, electrofisiología y neuroquímica.	14
1.1.1 Consideraciones anatómico-funcionales	
1.1.1.1 Hipotálamo Lateral	18
1.1.1.2 Núcleo accumbens y área tegmental ventral	20
1.1.2 Características electrofisiológicas y neuroanatómicas del circuito crítico directamente activado por la AEIC del HPM	22
1.1.3 Activación cerebral de regiones asociadas con la AEIC del HPM	25
1.1.4 Neuroquímica	28
1.1.4.1 Noradrenalina	28
1.1.4.2 Dopamina	28
1.1.4.3 Acetilcolina	31
1.1.4.4 Serotonina	32
1.1.4.5 Histamina	32
1.1.4.6 Glutamato	33
1.1.4.7 GABA	34
1.1.4.8 Opiáceos	35
1.1.4.9 Colecistoquinina y neurotensina	35
1.1.4.10 Cannabinoides	36
1.1.4.11 Otros	36
1.2 Otros sistemas de refuerzo	37
1.2.1 Circuito cortico-límbico	37
1.2.2 Circuito corticolímbico-estriato palidal	39
1.2.3 Circuito gustatorio trigeminal	41
1.3 Procesamiento de la información reforzante	42
1.3.1 Detección y percepción del refuerzo	42
1.3.2 Expectación de refuerzos futuros como guía de la conducta	42
1.3.3 Refuerzo y mecanismos del aprendizaje y la memoria	44
1.3.3.1 Hipótesis hedónica	45
1.3.3.2 Hipótesis del error de predicción del refuerzo como señal de aprendizaje	45
1.3.3.3 Hipótesis de la atribución de saliencia incentiva	46
1.3.3.4 Hipótesis atencional	46
1.3.3.5 Hipótesis de los efectos de búsqueda del refuerzo	47
1.3.3.6 Hipótesis de los efectos ambientales	48
1.3.3.7 Hipótesis de la adicción a las drogas	48
1.3.3.8 Hipótesis de la alternancia conductal	48

2. MODULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA	50
2.1 Estadios de la memoria	50
2.2 Efectos de la estimulación eléctrica reforzante sobre los procesos de aprendizaje y memoria	54
2.2.1 Efectos de la AEIC post-entrenamiento	55
2.2.1.1 Parámetros experimentales que afectan a la AEIC	57
2.2.1.2 Diferencias individuales: nivel de aprendizaje y edad	58
2.2.2 Efectos de la estimulación pre-entrenamiento	58
2.2.2.1 Tratamientos crónicos	59
2.2.2.2 Tratamientos contingentes al entrenamiento	59
2.3 Hipótesis explicativas del efecto modulador de la AEIC	61
2.3.1 Efectos a corto plazo	61
2.3.2 Cambios a largo plazo	69
2.4 Refuerzo y mecanismos moleculares de la memoria	70
2.5 Envejecimiento y modulación de la memoria	74
2.5.1 Efectos del envejecimiento sobre los procesos de aprendizaje y memoria	75
2.5.2 Facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria en función de la edad	76
3. NÚCLEO PARAFASCICULAR DEL TÁLAMO	80
3.1 Consideraciones anatómicas	81
3.1.1 Proyecciones aferentes	81
3.1.2 Proyecciones eferentes	83
3.2 Características neuroquímicas	86
3.3 Aspectos funcionales	88
3.3.1 Arousal	88
3.3.2 Control motor	89
3.3.3 Nocicepción	91
3.3.4 Sustrato nervioso del refuerzo	92
3.3.5 Aprendizaje y memoria	93
3.3.5.1 Estimulación eléctrica del PF	94
3.3.5.2 Estudios de lesión	95
<b>III. TRABAJO EXPERIMENTAL</b>	<b>101</b>
1. EXPERIMENTO I	103
1.1 Objetivos y procedimiento	103
1.2 Resumen de los principales resultados	104
1.3 Presentación del trabajo	107
2. EXPERIMENTO II	121

2.1 Objetivos y procedimiento	121
2.2 Resumen de los principales resultados	122
2.3 Presentación del trabajo	123
<b>IV. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES</b>	141
<b>V. REFERENCIAS</b>	149



# **PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS GENERALES**

---

## I. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS GENERALES

---

La memoria es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas anatómica y funcionalmente diferenciados. Su organización ha sido siempre objeto de controversia y su estudio ha generado un gran número de trabajos experimentales en Psicobiología. Hoy sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la información. El término consolidación de la memoria se refiere al período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. La duración del período de consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al mismo y en función de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria. Así, durante este período, la formación de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acción de otros sistemas.

Se ha podido comprobar que la administración de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir parcial o totalmente la formación de la memoria. Pero al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, también puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria (Bermúdez-Rattoni y col., 2001; Liang, 2001; Jensen, 2001; McGaugh, 2000, 2002; Packard, 2001; Williams y Clayton, 2001). Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias (McGaugh, 2000), por lo que es posible sugerir que todos ellos pudieran actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación.

Uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo (SNR). Concretamente, se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial (HPM) a nivel del hipotálamo lateral (HL), autoadministrada por el propio sujeto experimental (autoestimulación eléctrica intracraneal, AEIC), es capaz de facilitar la adquisición y la formación de la memoria de una gran variedad de tareas de aprendizaje (Coulombey White, 1980, 1982a, 1982b; Huston y Mueller, 1977, 1978; Huston y Oitzl, 1989; Major y White, 1978; Milner, 1991). Los experimentos realizados en nuestro laboratorio han establecido y verificado el efecto facilitador de la AEIC del HL sobre tareas tanto de memoria implícita como explícita. Concretamente, se ha podido comprobar que la AEIC administrada inmediatamente después del

entrenamiento facilita la adquisición del condicionamiento de evitación activa de dos sentidos (EV2) en un paradigma distribuido (5 sesiones en días consecutivos de 10 ensayos cada uno; Massanés-Rotger y col., 1998; Segura-Torres y col., 1988, 1991). Del mismo modo, utilizando un entrenamiento masivo de una única sesión, la AEIC post-entrenamiento ha mostrado un efecto facilitador sobre la retención a las 24 horas del condicionamiento de EV2 (Aldavert-Vera y col., 1996). Otros trabajos de nuestro laboratorio han puesto de manifiesto que el tratamiento de AEIC post-entrenamiento también facilita selectivamente la expresión flexible del aprendizaje de una tarea espacial de alternancia en un laberinto en T, sin afectar, al menos de forma explícita, a su adquisición, al aumento de demanda de memoria de trabajo o a su retención a largo plazo (Soriano-Mas, 2002).

Nuestra hipótesis general explicativa de los efectos de la AEIC sobre la memoria asume que la AEIC del HL administrada post-entrenamiento actúa sobre el proceso de consolidación en curso. Esta hipótesis se apoya en diferentes evidencias experimentales que muestran que la eficacia del tratamiento depende de su continuidad temporal con el entrenamiento y de la contingencia entre los estímulos (Coulombe y White, 1980, 1982b; Major y White, 1978). Concretamente, sugerimos que los efectos facilitativos de la AEIC se deben principalmente a una aceleración del proceso de consolidación de la memoria. A favor de esta idea, resultados de nuestro laboratorio, que han analizado la retención de un aprendizaje de EV2 en diferentes tiempos tras su adquisición, han puesto de manifiesto que los sujetos que después de la sesión de entrenamiento recibían un tratamiento de AEIC mostraban a las 24 horas un nivel de retención similar al alcanzado por los sujetos control en 7 días (Aldavert-Vera y col., 1996).

En el contexto de esta hipótesis, surge una cuestión a la que prestar especial atención: ¿a través de qué mecanismo específico puede la AEIC acelerar la consolidación de la información adquirida? Los resultados de diversos trabajos experimentales sugieren que ese efecto podría deberse al incremento de la activación general del sistema nervioso durante el período crítico del procesamiento de la información (Destrade y Jaffard, 1978). A favor de esta idea, se ha podido comprobar que: (1) la AEIC del HL genera desincronización cortical y subcortical (Newman y Feldman, 1964) además de activación metabólica en la corteza (Harley y col., 1995), (2) existe una relación lineal y positiva entre el número de trenes de AEIC administrados y el grado de facilitación de la memoria producido por este tratamiento (Segura-Torres y col., 1988), (3) el componente reforzante de la AEIC no parece ser necesario para potenciar la memoria (Destrade y Jaffard, 1978), (4) el incremento de dopamina (DA) resultante de la AEIC en el HPM no sólo se produce en las vías dopaminérgicas ascendentes que proyectan al núcleo accumbens (Acc) y al córtex prefrontal (CPF) (Shultz, 2000), sino que también regula la excitabilidad de las neuronas corticopetales colinérgicas del prosencéfalo basal (PB) relacionadas con diferentes funciones de arousal (Sarter y Bruno, 2000), y (5) la AEIC del HL incrementa los niveles de diversos neurotransmisores excitatorios en el hipocampo y otras regiones corticales (Shankaranarayana Rao y col., 1998c), sugiriendo que los efectos activadores de los sistemas de refuerzo cerebral podrían afectar a múltiples mecanismos de arousal.

Llegados a este punto, hemos de considerar las relaciones existentes entre los mecanismos de

arousal y la consolidación de una traza de memoria. Los diferentes sistemas de arousal central promueven la excitabilidad de las neuronas de la corteza y de otras estructuras telencefálicas, como la amígdala, el hipocampo o el estriado, facilitando, de esta manera, el procesamiento de la información (Marrocco y col., 1994). Si este efecto facilitativo tiene lugar durante la fase crítica de consolidación de la memoria, ésta se podría modular positivamente, de la misma forma que podemos modular positivamente los procesos atencionales cuando la activación de los sistemas de arousal coincide con la fase de recogida de información (Corbetta y Shulman, 2002; Rees y col., 2002). Existen numerosas evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis, ya que se ha podido comprobar que diversos sistemas cerebrales y hormonales específicos activados por arousal regulan la formación de la memoria a largo plazo (Cahill y col., 1994; 1995; Cahill y McGaugh, 1998; McGaugh, 1992, 1998). Por tanto, teniendo en cuenta que la AEIC en el HL parece activar varios de los sistemas de arousal que favorecen el procesamiento de la información, es plausible la idea de que el tratamiento de AEIC facilita la consolidación de la memoria actuando a través de estos sistemas.

Partiendo entonces del hecho de que diversos tratamientos activadores han demostrado una dependencia temporal de sus efectos facilitativos sobre diferentes estadios de los procesos de aprendizaje y memoria, y considerando que la AEIC del HL induce un estado de activación generalizado del sistema nervioso central que favorece el procesamiento de la información, podemos suponer también que este tratamiento podría ser capaz de afectar a varios estadios de la memoria en función de su momento de administración. En la mayoría de los experimentos que han estudiado los efectos de la AEIC sobre el aprendizaje y la memoria, el tratamiento se aplicaba post-entrenamiento. De esta forma, si un determinado tratamiento administrado justo después del entrenamiento altera la ejecución de los sujetos en una prueba posterior de retención (cuando los efectos agudos del tratamiento se han disipado), es posible sugerir que dicho tratamiento ha podido afectar únicamente a la consolidación en curso y no al aprendizaje o a cualquier otro proceso que influya sobre éste, como la percepción, la atención o la motivación (McGaugh, 1989, cfr Setlow, 1997). De este modo, las manipulaciones post-entrenamiento pueden ser una herramienta experimental útil a la hora de dilucidar si una estructura cerebral determinada (o un tratamiento) se encuentra involucrada en los procesos de consolidación, pero no para saber si afecta a la adquisición de la información o a su recuperación posterior. Al contrario, si la administración del tratamiento tiene lugar inmediatamente antes de la sesión de retención, estaríamos ante un procedimiento adecuado para estudiar sus posibles efectos sobre los mecanismos de recuperación de la información. En un trabajo previo de nuestro laboratorio se han estudiado los efectos de la AEIC pre-entrenamiento, mostrando que la AEIC administrada inmediatamente antes de cada una de las sesiones de aprendizaje, en un paradigma distribuido, facilita el condicionamiento de EV2 (Segura-Torres y col., 1988). De cualquier modo, en este caso, las características procedimentales del paradigma distribuido hacen que sea metodológicamente difícil discernir si el efecto facilitativo se relaciona con el proceso de adquisición, la consolidación subsecuente o con la recuperación de la información almacenada. Por ello, un primer objetivo de esta tesis

doctoral ha consistido en analizar los posibles efectos diferenciales de la AEIC sobre los estadios de consolidación y recuperación de la memoria en el condicionamiento de EV2 bajo un paradigma masivo.

Otro aspecto relevante a destacar del tratamiento de AEIC post-entrenamiento es que no parece afectar por igual a todos los sujetos. En concreto, en trabajos previos de nuestro laboratorio se ha mostrado que el efecto facilitativo de la AEIC del HL parece ser más potente en los sujetos con un nivel inferior de aprendizaje (Aldavert-Vera y col., 1996), sugiriendo que el tratamiento de AEIC es más o menos efectivo en función de los niveles de aprendizaje inicial. En este contexto, un segundo objetivo de esta tesis ha sido verificar el efecto de la AEIC sobre la retención a las 24 horas de este tipo de condicionamiento en función del nivel de aprendizaje inicial de los sujetos estableciéndolo a priori variando la cantidad de entrenamiento en la sesión de adquisición.

De forma añadida, si tenemos en cuenta que los sujetos con bajo nivel de aprendizaje inicial pueden favorecerse especialmente de los efectos facilitativos de la AEIC, podemos pensar que este tratamiento no sólo podría mejorar los procesos de aprendizaje y memoria en sujetos normales, sino también en aquellos que presentan niveles inferiores de aprendizaje debidos a lesiones cerebrales o asociados al envejecimiento. De este modo, otro de los propósitos de esta tesis doctoral fue analizar si la AEIC del HL era capaz de revertir el deterioro mnésico producido por la lesión bilateral del núcleo parafascicular del tálamo (PF). En este sentido, sabemos que el PF se relaciona estrechamente con los procesos de aprendizaje y memoria (Van Der Werf y col., 2002). Se ha descrito que las lesiones del PF (sólo o junto con otros núcleos intralaminares) deterioran de forma severa diferentes tareas de aprendizaje (Burk y Mair, 1998; Guillazo-Blanch y col., 1995b; Harrison y Mair, 1996; Massanés-Rotger y col., 1998; M'Harzi y col., 1991; Roberts, 1991; Savage y col., 1997; Stokes y Best, 1990; Thompson, 1963, 1981). Asimismo, existen semejanzas importantes entre los efectos conductuales de las lesiones de los núcleos intralaminares en ratas y el deterioro conductual asociado a la amnesia diencefálica humana (Mair et al., 1998). Teniendo en cuenta que el PF constituye un componente importante del sistema de arousal tálamo-cortical, y que la memoria puede ser potenciada a través de su estimulación eléctrica (Guillazo-Blanch y col., 1995a, 1999; Sos-Hinojosa y col., 2000; Vale-Martínez y col., 1998), es razonable suponer que este núcleo podría actuar sobre algún componente compartido por los diferentes sistemas de memoria, generando un estado apropiado de arousal capaz de modular de forma genérica los procesos de aprendizaje y memoria. Además, este núcleo parece ser el objetivo sobre el que actúan algunos péptidos análogos de la ACTH, como la  $\beta$ -MSH (Bohus y De Wied, 1967) y el ACTH 4-10 (Wimersa Greidanus y col., 1974), para facilitar la consolidación de la memoria. De hecho, algunos experimentos han mostrado que es posible inducir una recuperación funcional del deterioro observado tras la lesión del PF mediante la administración crónica de análogos de la ACTH(4-9) (Nyakas et al., 1985), e incluso con la administración de anfetamina (Cardo y Valade, 1965). Esto sugiere que los efectos deteriorantes sobre la adquisición y/o retención de una tarea tras la lesión del PF pueden ser revertidos mediante tratamientos facilitativos de los procesos de aprendizaje y memoria (vease van Rijzinhén et al., 1996).

En base a esta idea, y a pesar de que cada sistema neuroquímico de arousal parece desempeñar un papel específico en la activación del cerebro y en el procesamiento de la información (Robbins, 1997), numerosos datos indican que la existencia de múltiples estructuras activadoras podría servir para compensar la pérdida de ciertos componentes (Steriade, 2000). Así, es posible suponer que el deterioro funcional de uno de los sistemas de arousal pudiera ser compensado por la activación sinérgica de otros (Kim y Baxter, 2001). De esta forma y teniendo en cuenta que la AEIC es capaz de revertir los déficit de adquisición y ejecución de tareas de aprendizaje espacial y operante dependientes del hipocampo, inducidos mediante la lesión bilateral del fórnix (Yoganarasimha y Meti, 1999), podemos suponer que este tratamiento también podría revertir el deterioro mnésico causado por la lesión bilateral del PF compensando de forma sinérgica la hipoactividad del sistema tálamo-cortical.

Como ya hemos comentado, otra población que también se podría ver diferencialmente favorecida por el tratamiento de AEIC es la de los animales viejos, que, por su condición fisiológica, generalmente presentan niveles de aprendizaje inferiores al de los animales jóvenes (Gold y col., 2001). Un trabajo de nuestro laboratorio (Aldavert-Vera y col., 1997) ha evaluado los efectos de la AEIC post-entrenamiento sobre la adquisición y retención a largo plazo del condicionamiento de EV2 en ratas viejas. Sus resultados indican que la AEIC del HL es capaz de facilitar la adquisición de esta tarea, mostrando que la relación entre la activación del sistema nervioso del refuerzo y la facilitación de la memoria puede observarse también durante el envejecimiento. Por esta razón, el último objetivo de esta tesis fue estudiar los efectos diferenciales de la lesión del PF en ratas jóvenes y viejas, y evaluar si el tratamiento de AEIC era capaz de revertir los déficit de memoria en sujetos con deterioro mnésico causado por la edad, o por la interacción de este último factor con los efectos de la lesión del PF.

En definitiva, en los experimentos que configuran esta tesis doctoral se ha pretendido confirmar el efecto facilitatorio específico del tratamiento de AEIC sobre la consolidación de la memoria, y estudiar si este tratamiento es capaz de revertir los deterioros mnésicos inducidos de forma artificial (mediante la lesión bilateral del PF) y/o de forma natural (asociados al envejecimiento).

# **MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES EXPERIMENTALES**

---

## II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES EXPERIMENTALES

---

### 1. PSICOBIOLOGÍA DEL REFUERZO

El refuerzo y la motivación son dos procesos de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivas. En este sentido, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar (refuerzo positivo) o disminuir (refuerzo negativo) la frecuencia de la conducta, elicitando, por lo tanto, respuestas de acercamiento o de evitación (Ikemoto y Panksepp, 1999; Robbins y Everitt, 2003). Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal forma que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones (Schultz, 2000).

El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de ésta (Pearce, 1998; Schultz, 1998). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste/beneficio). De esta forma, se podría hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo, de la expectación de los refuerzos que parecen ser inminentes, así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso. Así, las neuronas que detectan la aparición de un refuerzo procesan la información sobre su valor motivacional y su identidad. Esta información podría ayudar a crear representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar refuerzos futuros acordes a la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en las contingencias del propio refuerzo (Schultz, 2000).

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y

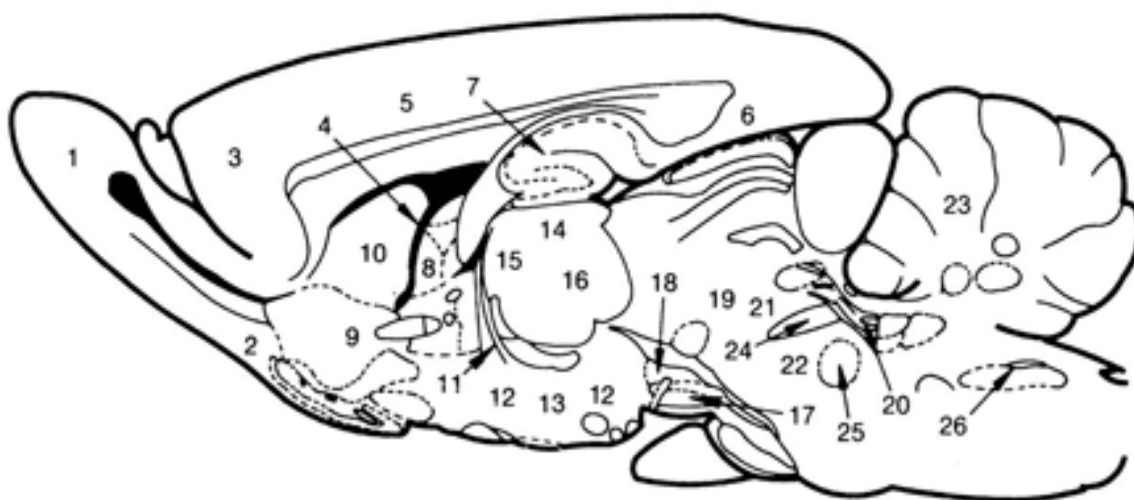


valoración de los estímulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales (Schultz, 2000). Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio del procesamiento neuronal del refuerzo. Diferentes aproximaciones experimentales (ya sean la lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdiálisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro) han intentado determinar cómo se lleva a cabo este procesamiento y cuáles son las estructuras implicadas (Elliott y col., 2000; Fiorino y col., 1997; Robbins y Everitt, 1996; Robinson y Berridge, 1993; Wise y Hoffman, 1992; Young y col., 1992). Así, por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica de algunas localizaciones cerebrales puede ser reforzante para diferentes especies de animales (Rolls, 1999; Wise, 1996b), incluido el ser humano (Heath, 1963). El descubrimiento, llevado a cabo por J. Olds y P. M. Milner en 1954, de que las ratas podían aprender a realizar cualquier tipo de conducta contingente con la administración de la estimulación eléctrica de algunas regiones cerebrales, se convirtió en el punto de partida experimental de los estudios sobre la neurofisiología del refuerzo (para una revisión ver Olds, 1958). El fenómeno de AEIC se ha observado en todos los vertebrados estudiados (Rolls, 1975, 1999). En el caso de la rata, la AEIC se puede obtener en estructuras que conforman la quinta parte del volumen total de su cerebro, incluyendo localizaciones tan rostrales como el córtex prefrontal (CPF) y el bulbo olfatorio (BO) y tan caudales como el bulbo y el cerebelo (Yeomans, 1990) [ver figura 1, 1].

La AEIC se ha convertido en un método empírico muy útil, no únicamente para estudiar el sustrato nervioso del refuerzo (Easterling y col., 2000), sino también para analizar diversos procesos emocionales y cognitivos (Ikeda y col., 2001; Phillips y Fibiger, 1989; Nielsen y col., 2000). Dentro del propio paradigma experimental de la AEIC, los animales deben aprender la asociación entre una tarea operante y los efectos reforzantes de la administración de la estimulación eléctrica contingente a la respuesta. Asimismo, deben recordar esta asociación para guiar su propia conducta y realizar respuestas selectivas hacia la palanca asociada con la AEIC, suprimiendo otras conductas. Por tanto, podemos establecer la idea que tanto en la adquisición como en el mantenimiento de la conducta de AEIC confluyen diferentes procesos, como el propio refuerzo y la motivación del incentivo, el aprendizaje y la memoria, la inhibición conductual e incluso la selección de una respuesta orientada a un fin.

Desde el inicio del descubrimiento del fenómeno de la AEIC surgió la idea de que la estimulación eléctrica cerebral reforzante podría activar los mismos circuitos que activaban los incentivos naturales, como la comida y el sexo (Wise, 1996b). A partir de este punto de vista, fueron surgiendo evidencias experimentales que mostraban la posible existencia de múltiples estructuras neurales subyacentes tanto al reforzamiento natural como a la estimulación eléctrica cerebral (Olds y col., 1971). La duda radicaba en si estas localizaciones anatómicas se organizaban en paralelo a través de múltiples circuitos de refuerzo (Phillips, 1984), o bien formaban un sistema único que interconectaría dichas localizaciones anatómicas de una forma seriada (Wise y Bozarth, 1984; Wise, 1996b). Inicialmente, se supuso que la AEIC era un

fenómeno unitario localizado en algún sistema neural, y que sus propiedades eran las mismas con independencia del punto de estimulación. No obstante, evidencias posteriores pusieron de manifiesto que la estimulación reforzante del cerebro era un fenómeno extremadamente complejo que implicaba diferentes sistemas independientes (Milner, 1991; Phillips, 1984; Phillips y Fibiger, 1989; Robertson, 1989; Rolls, 1990).



**Fig. 1,** 1. Resumen de las principales áreas en el cerebro de rata donde se puede obtener la conducta de autoestimulación a través de la estimulación eléctrica. **TELENCÉFALO:** 1. Bulbo olfatorio, 2. Corteza prepiriforme, 3. Corteza prefrontal medial, 4. Órgano subfornical, 5. Corteza cingulada, 6. Corteza entorrinal, 7. Hipocampo, 8. Séptum, 9. Núcleo accumbens, 10. Caudado-Putamen. **DIENCÉFALO:** 11. Fórnix, 12. Hipotálamo lateral (haz prosencefálico medial), 13. Hipotálamo ventromedial, 14. Núcleo mediodorsal del tálamo, 15. Núcleo parietal del tálamo, 16. Núcleo central del tálamo. **MESENCÉFALO:** 17. Sustancia negra, 18. Área tegmental ventral, 19. Sustancia gris periacueductal, 20. Núcleo mesencefálico del nervio trigémino, 21. Rafe dorsal, 22. Rafe medial. **METENCÉFALO:** 23. Cerebelo, 24. Pendúnculos cerebelosos superiores, 25. Núcleo motor del nervio trigémino. **MIELENCÉFALO:** 26. Núcleo del tracto solitario. Estructuras no mostradas: Corteza prefrontal sulcal, Globo pálido, amígdala y habénula. Figura adaptada de Phillips y Fibiger (1989).

Clásicamente se han identificado 4 sistemas que podrían considerarse como substratos independientes del refuerzo: el sistema del HPM, un circuito originado en el CPF, el sistema locomotor mesolímbico-estriatopallidal-mesencefálico, y un circuito del cerebro posterior relacionado con la conducta refleja oral gustativa. En los siguientes apartados se revisarán estos sistemas haciendo un especial hincapié en el del HPM, dado que constituye una de las variables independientes de esta tesis doctoral y debido a que se ha considerado como un sistema de gran importancia funcional para entender el procesamiento de la información reforzante en el sistema nervioso.

## 1.1 HAZ PROSENCEFÁLICO MEDIAL: ANATOMÍA, ELECTROFISIOLOGÍA Y