

1.2.2 Circuito corticolímbico-estriatopalidal

El sistema mesolímbico dopaminérgico (Blackburn y col., 1987; Joel y Weiner, 2000) junto con diversas regiones mesencefálicas de control motor (Brudzynski y Mogenson 1985; Swanson, 2000) desempeñan un papel importante en la activación de conductas motoras apetitivas como la búsqueda, acumulación y localización de reforzadores primarios. Asimismo, partiendo del hecho que después de lesiones masivas del HPM se mantiene la conducta de AEIC en diversas localizaciones límbicas, es posible pensar en la existencia de un circuito estructurado de forma relativamente independiente a la actividad del HPM, relacionado con el refuerzo y que permita la regulación de la expresión de las conductas motoras requeridas para la obtención de una meta determinada (Goodridge y Taube, 1997; Stuphorn, y col., 2000; Swanson, y Kalivas, 2000).

Se ha sugerido un control jerárquico de las conductas motivadas a partir de las proyecciones descendentes sobre el sistema motor, excitatorias de la corteza, inhibitorias del estriado y desinhibitorias del pálido. Este modelo cortico-estriato-palidal de la regulación de las conductas motivadas se organiza principalmente a través del sistema de fibras del haz prosencefálico lateral y de la cápsula interna. No obstante, las proyecciones corticales al estriado ventral y a la parte caudal del HL, descienden a través del HPM (Swanson, 2000).

El estriado ventral es una parte de este sistema que recibe aferencias de diferentes estructuras corticolímbicas, como la amígdala basolateral (aBL), la formación hipocampal y el CPF, y proyecta a estructuras como el HL y el PV. Las eferencias de esta última estructura incluyen conexiones recíprocas con el ATV y con el Acc, conexiones con regiones motoras troncoencefálicas (SN, núcleo subtalámico, y el PPTg), conexiones con el septum lateral, la amígdala, el HL, la habénula y los núcleos del rafe, y proyecciones hacia el CPF a través del tálamo dorsomedial. (Groenewegen y col., 1993; Klitenick y col., 1993). El funcionamiento de este circuito queda resumido en la figura 1, 12. La información sobre los estímulos que predicen la ocurrencia de reforzadores es codificada por la aBL y la amígdala lateral (aL). Los destinatarios de esa información son sistemas que seleccionan respuestas. Las conexiones entre la amígdala y el estriado ventral desempeñan un papel muy importante a la hora de convertir la emoción (y los efectos motivacionales del estímulo) en conducta y acción (Baxter y Murray, 2002; Everitt y col., 2000; Robbins y Everitt, 1996). En algunas circunstancias, el refuerzo involucra conexiones glutamatérgicas desde diversas aferencias límbicas al estriado. Estas conexiones interactúan con el sistema dopaminérgico ascendente para modular las eferencias de las neuronas gabaérgicas del estriado ventral que proyectan al PV. Desde esta estructura se originan proyecciones a núcleos motores mesencefálicos que, en última instancia, darán como resultado la expresión conductual de la motivación. Otras estructuras modulan los mecanismos de elección conductual, de atención y de arousal, los cuales promueven a nivel cortical el aprendizaje y el almacenamiento de las secuencias de conducta dirigidas a un fin determinado (Robbins y Everitt, 2003). En resumen, este circuito corticolímbico-estriatopalidal podría ser el mecanismo neural

En referencia a la AEIC, se ha descrito que la activación eléctrica de casi todas las zonas del PV mantiene la conducta de AEIC (Panagis y col., 1995). Además, parece ser que el PV media la AEIC del hipotálamo (Johnson y Stellar, 1994b; Johnson y col., 1993). Panagis y colaboradores encontraron zonas de períodos refractarios cortos y zonas de períodos refractarios más largos, localizadas de forma dispersa sin una organización topográfica en el PV (Panagis y col., 1995). La recuperación más rápida estimada por Panagis y colaboradores fue similar a la mostrada por las neuronas no monoaminérgicas del HPM, mientras que las más lentas mostraban valores semejantes a las encontradas en el CPFm (Trzcinska y Bielajew, 1992) y en las fibras dopaminérgicas del HPM (Yeomoans y col., 1988). Estos datos sugieren que el PV podría constituir el origen de diferentes sistemas axonales involucrados en la AEIC, o bien la terminación de los mismos. La AEIC del PV genera incrementos en la expresión de la proteína *Fos* en diversas regiones cerebrales, como el CPFm, el septum lateral, el Acc, el HL y el ATV, pero no en estructuras relacionadas con el componente motor, como la sustancia negra *pars reticulata* (SNr) y el estriado dorsolateral (Panagis y col., 1997b). Recientes evidencias sugieren que la DA podría desempeñar un papel crítico en los procesos de refuerzo iniciados en el PV dado que la AEIC del PV es muy sensible a las manipulaciones de la neurotransmisión dopaminérgica (Panagis y Spyraiki, 1996).

1.2.3 Circuito gustatorio-trigeminal

Este circuito, localizado en el cerebro posterior, se ha relacionado con la conducta refleja oral gustatoria y con el valor reforzante de los estímulos gustativos, de manera que el sistema trigeminal se encuentra involucrado tanto en el control sensoriomotor de la alimentación como en su control motivacional (Zeigler, 1975). Este circuito neural procesa estímulos reforzantes independientemente de otros sistemas homeostáticos más complejos (Norgren y Grill, 1982; Phillips y Fibiger, 1989).

En conclusión, podemos decir que la alta consistencia de los datos expuestos anteriormente proporciona un fuerte argumento empírico en contra de la existencia de un sistema único mediador de los efectos reforzantes producidos por la estimulación cerebral. La consideración de que la AEIC puede diferir cualitativamente y la existencia de sustratos independientes de AEIC refleja el hecho que distintas clases de situaciones reforzantes pueden afectar a la conducta a través de la acción de procesos neurales claramente dissociables (Robertson, 1989). Por lo tanto, la información referente al refuerzo parece procesarse de formas diferentes por neuronas en diferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y la percepción de los refuerzos, la expectación de refuerzos futuros, hasta el uso de la información acerca de los refuerzos predecibles para el control de la conducta dirigida hacia metas determinadas (Schultz, 2000).

1.3 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN REFORZANTE

El medio proporciona a los organismos diferentes señales sobre el valor reforzante de los estímulos del entorno. El sistema nervioso debe ser capaz de detectar, percibir y procesar estas señales para organizar la conducta. Los refuerzos pueden actuar como objetivos en sí mismos elicitando hacia ellos reacciones de acercamiento, consumatorias y anticipatorias. Paralelamente, el medio proporciona otras señales que pueden inducir en los organismos conductas de retirada y evitación. Por tanto, sería lógico pensar en la existencia de diferentes sistemas cerebrales para el procesamiento diferencial de todo este conjunto de señales informativas del entorno.

1.3.1 Detección y percepción del refuerzo

En referencia a las estructuras cerebrales implicadas en la detección y percepción de los refuerzos y de los estímulos que predicen los refuerzos, parece ser que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas informan de la ocurrencia de un refuerzo en función de su predicción y emiten una señal global a las neuronas del estriado y del CPF (Schultz, 2000; Schultz y Dickinson, 2000). Según algunos autores, esta respuesta podría ser el resultado de la actividad generalizada de procesamiento de la información reforzante en los ganglios basales (Lavoie y Mizumori, 1994; Shidara y col., 1998), en la SNr (Schultz, 1986a), en la amígdala (Alheid y col., 1995; Baxter y Murray, 2002; Fried y col., 2001; McDonald y White, 1993; Parkinson y col., 2000; Pratt y Mizumori, 1998), en el NST (Matsumura y col., 1992), en el HL (Diotte y col., 2000), en el córtex cingulado anterior (Shidara y Richmond, 2002) y en el córtex dorsolateral orbitofrontal (Apicella y col., 1997, 1998; Miller, 2000; Phillips y col., 1981; Schultz, 1998; Thorpe y col., 1983; Tremblay y Schultz, 1999, 2000a) [Ver figura 1, 13].

Diversos trabajos han intentado relacionar la detección del refuerzo con la adicción a las drogas (Carelli y col., 2000; Chang y col., 1996; Peoples y col., 1997). Se ha podido comprobar la existencia de neuronas en el Acc que son capaces de discriminar entre refuerzos naturales y sustancias adictivas (Carelli y Deadwyler, 1994; Carelli y col., 2000), y entre diferentes drogas, como la cocaína y la heroína (Chang y col., 1994).

1.3.2 Expectación de refuerzos futuros como guía de la conducta.

La detección de un estímulo que predice la aparición de un refuerzo determinado posiblemente evoque un estado de gran expectación en el sujeto que ha percibido dicho estímulo. Algunos autores proponen que dicha expectación podría deberse a la actividad neuronal sostenida que sigue a la presentación de un estímulo predictor de refuerzo y que persiste durante varios segundos hasta que se administra el refuerzo (Apicella y col., 1992; Schultz, 2000; Schultz y col., 1992; Shidara y col., 1998; Tremblay y Schultz, 2000a). Esta actividad de expectación del refuerzo en estructuras corticales y subcorticales podría reflejar el acceso a las representaciones neuronales establecidas previamente sobre el refuerzo (Schultz, 2000), y podría adaptarse durante el aprendizaje de acuerdo con las contingencias

cambiantes de los reforzadores (Tremblay y Schultz, 1998, 2000b). Se han encontrado neuronas que responden a la expectación del refuerzo en el estriado (Apicella y col., 1992; Schultz y col., 1992; Shidara y col., 1998), en el tálamo sensorial (Komura y col., 2001), en el córtex orbitofrontal (Hikosaka y Watanabe, 2000; Schoenbaum y col., 1998; Tremblay y Schultz, 1999), en el córtex cingulado anterior (Shidara y Richmond, 2002) y en la amígdala (Baxter y Murray, 2002; Schoenbaum y col., 1998).

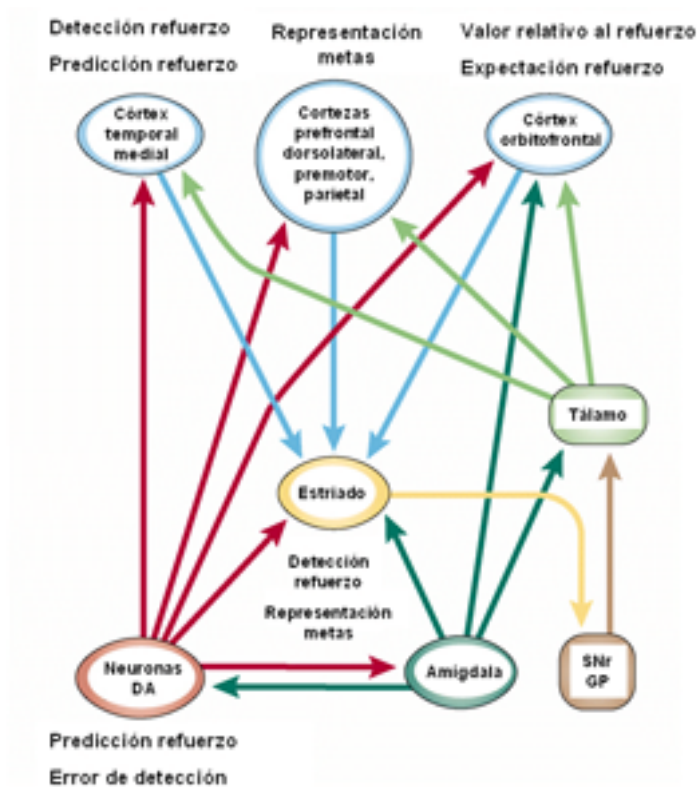


Fig. 1, 13. Interacción

anatómico funcional

entre diferentes estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de la información reforzante. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas informan de la ocurrencia de un refuerzo en función de su predicción y emiten una señal global a las neuronas del estriado, del córtex temporal medial, del CPF, del córtex dorsolateral y de la amígdala. La información referente a la magnitud y cualidad de un estímulo, basada en sus propiedades reforzantes, converge en la amígdala con la información sensorial que esta estructura recibe de otras áreas del cerebro. El sistema neural que incluye a la amígdala podría mediar la formación de conductas basadas en la asociación de estímulos neutros con eventos biológicamente significativos. Las neuronas de la corteza dorsolateral y de la corteza orbitofrontal responden preferencialmente a refuerzos que ocurren de forma impredecibles. Las neuronas del córtex orbitofrontal son capaces de discriminar entre refuerzos diferentes en base a la preferencia del animal (creada por la experiencia previa), posibilitando la elección de uno de estos estímulos reforzantes. De cualquier modo, las neuronas localizadas en estas estructuras no parecen tener la capacidad de ejercer una influencia global en el procesamiento de la información reforzante similar a la producida por las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. DA: dopamina; GP: globus pálido; SNr: sustancia negra *pars reticulata*. Adaptado de Schultz, (2000).

A nivel cortical, se ha sugerido que mientras el córtex orbitofrontal parece estar más relacionado

en la detección, percepción y expectación del refuerzo, el área dorsolateral podría usar la información relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecución de refuerzos determinados (Leon y Shadlen, 1999; Schultz, 2000; Watanabe, 1996). Este mecanismo de guía de la conducta requiere la integración de la información acerca de la expectación del refuerzo con los procesos que median la puesta en marcha de conductas que posibiliten su adquisición (Dickinson y Balleine, 1994; Leon y Shadlen, 1999; Kawagoe y col., 1998; Platt y Glimcher, 1999; Schultz, 2000; Shima y Tanji, 1998; Watanabe, 1996). Otro sistema que se ha relacionado con este mecanismo es el del estriado dorsal (Cook y Kesner, 1988; Salinas y White, 1998). Algunos autores piensan que la actividad reforzante estriatal y los inputs dopaminérgicos podrían influir en la actividad cortical a través de diferentes bucles entre la corteza y los ganglios basales (Schultz, 2000). Además, se ha mostrado que la vía de conexión entre el CPF y el Acc contribuye a la formación de asociaciones complejas entre estímulos, respuesta y reforzadores, y promueve el desarrollo de interacciones de los componentes motor y cognitivo, incluyendo el ajuste de los recursos para dirigir la atención, el planeamiento de la conducta motora y la memoria de trabajo (Redgrave, y col., 1999b).

Como conclusión general, parece muy plausible la existencia de múltiples sistemas de refuerzo anatómicamente diferenciados cuyos componentes estructurales podrían interaccionar para proporcionar al sujeto las herramientas adecuadas para captar la información importante y saliente del ambiente (externo e interno), procesarla en el conjunto de representaciones motivacionales del individuo y responder de forma adecuada para la posible consecución de una meta influyendo de manera importante sobre el procesamiento cognitivo del sujeto.

1.3.3 Refuerzo y mecanismos del aprendizaje y la memoria

Existe una relación intrínseca entre los procesos de refuerzo cerebral y ciertos tipos de aprendizaje asociativo (Ikemoto y Panksepp, 1999; Redgrave y col., 1999a; Schultz y col., 1997; Vorel y col., 2001). Son múltiples las señales neurales que podrían cooperar en el aprendizaje relacionado con los sistemas de refuerzo cerebral (Schultz, 2000). Una de las más importantes implica a la DA: las neuronas dopaminérgicas proporcionan una señal de refuerzo que podría actuar modificando la actividad de las sinapsis implicadas en diferentes procesos mnésicos (Ljungberg y col., 1991; Redgrave y col., 1999b; Schultz, 1998; Schultz y col., 1997; Sutton y Barto, 1987). Además, existen diversos trabajos que demuestran que la DA desempeña un papel importante en la modulación de la actividad neural relacionada con el procesamiento cognitivo general (Fried y col., 2001; Goldman-Rakic, 1998; Rosenkranz y Grace, 2002; Thomas y col., 2000; Waelti y col., 2001). De esta forma, en el CPF la actividad dopaminérgica ha demostrado ser crítica para la memoria de trabajo (Williams y Goldman-Rakic, 1995). Asimismo, en la amígdala, las proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo modulan procesos de aprendizaje asociativo, especialmente aquellos que incluyen respuestas hacia estímulos novedosos, reforzantes o aversivos e incluso de memoria de trabajo (Baxter y Murray, 2002; Everitt y col., 1999; Fried y col., 2001; Koob,

1999; Nader y LeDoux, 1999; Rosenkranz y Grace, 1999).

A continuación, se expondrán las diferentes teorías e hipótesis que han intentado dar una explicación a la función de la DA en el refuerzo y su relación con diversos mecanismos cognitivos, como los procesos atencionales y el aprendizaje y la memoria.

1.3.3.1 Hipótesis hedónica

Esta teoría sugiere que los sistemas dopaminérgicos median directamente el placer producido por diversos incentivos primarios tales como la comida, el sexo o las drogas de abuso, así como también por reforzadores condicionados (Wise y col., 1978; Wise, 1978, 1982). No obstante, no hay evidencias directas que den soporte a la implicación directa de la dopamina en los efectos hedónicos del refuerzo. Así, se ha podido comprobar que la depleción de DA en el Acc no impide la aparición de conductas consumatorias ante reforzadores, y que sus efectos parecen estar más relacionados con una reducción de las respuestas motivadas por incentivos, como las conductas flexibles de aproximación (Ikemoto y Panksepp, 1999).

1.3.3.2 Hipótesis del error de predicción del refuerzo como señal de aprendizaje

En el sistema nervioso existen neuronas que detectan la llegada de un reforzador proporcionando una información sobre el valor motivacional y la identidad del mismo, que podría ayudar a construir representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar recompensas futuras en consonancia con la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en la contingencia de los refuerzos (Schultz, 2000).

Después de la aparición de un refuerzo, de un estímulo que predice la llegada de un refuerzo, o de estímulos intensos o novedosos, las neuronas dopaminérgicas de los grupos celulares A8, A9 y A10 muestran una activación fásica de latencia corta (50-100m seg.) y de corta duración (<200 mseg.), que es común en la mayoría de las neuronas de las regiones del tegmento medial que proyectan al Acc y al CPF y en algunas de los sectores laterales e intermedios que proyectan al caudado y al putamen (Berns y col., 2001; Horvitz, 2000; Ljungberg y col., 1992; Romo y Schultz, 1990; Schultz, 1986b; Schultz y Romo, 1990). El estudio de las propiedades de esta respuesta fásica dopaminérgica ha llevado a postular que podría codificar la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de la ocurrencia del mismo (Schultz, 2000; Waelti y col., 2001). Por lo tanto, estas neuronas dopaminérgicas parecen ser detectores sensibles y flexibles de errores en la predicción del refuerzo, señalando no sólo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva sino también que dicha consecuencia es diferente a la esperada en un momento temporal determinado (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz y Dickinson, 2000).

Se ha sugerido que esta respuesta fásica de las neuronas dopaminérgicas podría constituir una señal crítica durante el aprendizaje (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz y col., 1997; Schultz, 2000; Schultz y Dickinson, 2000). Según esta hipótesis, las neuronas dopaminérgicas de la SN y del ATV proporcionarían una señal que modificaría la transmisión sináptica en el estriado y en el cortex frontal (Hollerman y Schultz, 1998; Schultz, 2000), para codificar la desviación o error entre el refuerzo actual

recibido y las predicciones del tiempo y de la magnitud del refuerzo (Schultz y col., 1997). Parece ser que las neuronas dopaminérgicas responden siempre a los errores en la predicción del refuerzo calculados en cada momento, y que la magnitud de dicha respuesta es proporcional a la predicción del error en ese momento.

Esta hipótesis no tiene en cuenta la especificidad funcional de los sistemas de proyección dopaminérgica ascendente; sin embargo, diversos estudios han mostrado que la liberación de DA en varias regiones de proyección responde diferencialmente en función de los parámetros de aprendizaje (Bassareo y Di Chiara, 1997; Graybiel, 1998; White, 1997; Wilkinson y col., 1998). Esta hipótesis de la señalización del error no justifica el papel de la DA en contextos aversivos (Guarraci y Kapp, 1999; Mirenowicz y Schultz, 1996). Tampoco queda explicado el papel de este neurotransmisor en la génesis de respuestas motoras espontáneas, por ejemplo aquellas inducidas por la inyección sistémica o intracerebral de agonistas dopaminérgicos.

1.3.3.3 Hipótesis de la atribución de saliencia incentiva

Recientemente Berridge y Robinson (1998) han intentado describir cómo la DA podría estar implicada en los procesos de refuerzo cerebral en función del concepto de saliencia incentiva, entendido como el proceso que es capaz de transformar la representación neural de un estímulo percibido que ha activado los procesos hedónicos en un incentivo atractivo buscado por el sujeto, capaz de aumentar la atención y de elicitar conductas motoras voluntarias. Según estos autores los sistemas dopaminérgicos meso-accumbico y nigroestriatal son necesarios para la atribución de saliencia incentiva a representaciones neurales de estímulos relacionados con el refuerzo, pero no para mediar el placer hedónico de los reforzadores ni para mediar las asociaciones predictivas relacionadas con el aprendizaje del refuerzo. Desde este punto de vista, los sistemas dopaminérgicos inducirían la búsqueda de incentivos pero no la codificación del agrado manifestado hacia éstos ni para el aprendizaje de nuevos gustos.

No obstante, existen algunos aspectos de esta teoría que no son consistentes con otros datos existentes (Ikemoto y Panskepp, 1996; McFarland y Ettenberg, 1998). De este modo, estos autores sugieren que la DA estriatal no está involucrada en los procesos asociativos de aprendizaje, y sin embargo diversos estudios han puesto de manifiesto que la deplección de DA en el Acc atenúa o impide la adquisición de tareas de condicionamiento clásico (Robbins y Koob, 1980; Wallace y col., 1983).

1.3.3.4 Hipótesis atencional

Los estímulos inesperados, novedosos, salientes y potencialmente peligrosos son de alta prioridad para el sistema nervioso y son procesados a expensas de la conducta y de la actividad neural en curso (Corbetta y Shulman, 2002). Por lo tanto, estos estímulos tienen que ser capaces de elicitar un aumento del arousal y de la reorganización de los recursos atencionales y cognitivos del sujeto para poner en marcha secuencias de conducta adecuadas a las demandas del entorno (Pfaff y col., 2002). Existen diversos

mecanismos cognitivos cuya funcionalidad es potenciar el procesamiento neural de estímulos sensoriales relevantes, para facilitar la discriminación entre señales y estímulos distractores y dirigir al sujeto hacia localizaciones particulares en las cuales podrían aparecer dichas señales (Berntson y col., 1998; Hopfinger y col., 2000; Miller, 2000).

Según la hipótesis atencional, la activación de las neuronas dopaminérgicas estaría implicada en la redistribución de los mecanismos atencionales y en las selecciones conductuales en favor de estímulos biológicamente importantes (salientes) e inesperados para el organismo (Redgrave y col., 1999b). Desde este punto de vista, para que un organismo pueda acercarse a un refuerzo y consumirlo es necesario, primero, interrumpir la conducta puesta en marcha, cambiar el foco de atención y redistribuir los recursos cognitivos y conductuales por los que compiten múltiples subsistemas. Según estos autores el papel de la respuesta dopaminérgica podría ser el proporcionar una señal que facilitara dicha redistribución en favor de algún evento inesperado significativo para el sujeto, como por ejemplo la ocurrencia de un refuerzo (Redgrave, y col., 1999b). De esta forma, la DA podría ayudar a asociar la representación neural de este evento con la selección de una acción particular, siendo esta relación la que se podrá ver fortalecida o debilitada *a posteriori* por las señales de refuerzo. Por tanto, el patrón de activación de las neuronas dopaminérgicas podría representar un componente esencial en los procesos atencionales y ser un requisito previo para el aprendizaje asociativo.

En resumen, las neuronas dopaminérgicas podrían desempeñar un papel crítico en la regulación de los mecanismos atencionales que posibilitan la relación del organismo con el medio ambiente externo, para preparar al sujeto a responder ante eventos inesperados, a través de la inducción de la alternancia de los recursos atencionales y conductuales hacia los estímulos que son biológicamente significativos (Redgrave y col., 1999b).

1.3.3.5 Hipótesis de los efectos de búsqueda del refuerzo

Diversas evidencias experimentales dan soporte a la idea que las neuronas dopaminérgicas del ATV que inervan el núcleo accumbens constituyen un sistema generalizado de búsqueda y acercamiento al refuerzo, diseñado evolutivamente para permitir a los organismos la génesis de respuestas eficientes dirigidas a la consecución de metas o fines determinados, en respuesta a un gran número de incentivos tanto positivos como negativos (Ikemoto y Panksepp, 1999).

Algunos autores sugieren que la DA del Acc desempeña un papel crítico en las integraciones sensoriomotoras que facilitan las respuestas de acercamiento. De este modo, la DA promueve la aparición de conductas flexibles de aproximación a estímulos novedosos o salientes, permitiendo el establecimiento de asociaciones entre los estímulos del contexto y las respuestas consumatorias realizadas, de manera que estos estímulos adquieren propiedades incentivas y controlan la conducta en posteriores ocasiones. Asimismo, la liberación de DA en el Acc también estimula la aparición de respuestas dirigidas a claves de seguridad, como por ejemplo las respuestas de evitación en el condicionamiento de EV2. Esta formación

de representaciones incentivas no incluye ni la recuperación de la información relacionada con el estímulo incentivo, ni la expresión de conductas basadas en respuestas incentivas *sobreaprendidas* (por ejemplo, los hábitos) que dependen de otros sistemas de aprendizaje controlados por otros circuitos dopaminérgicos, como el del estriado dorsal (Ikemoto y Panksepp, 1999).

1.3.3.6 Hipótesis de los efectos ambientales

En el estudio de las bases neurales del refuerzo cerebral se ha podido comprobar que ciertas condiciones ambientales, como la disponibilidad de reforzadores alternativos (Nader y Woolverton, 1991) o vivir en ambientes enriquecidos (Schenk y col., 1987), altera los efectos reforzantes de determinadas sustancias (LeSage y col., 1999). El poder conocer los efectos de diferentes variables ambientales, como por ejemplo las referentes al contexto social, sobre la función dopaminérgica (Grant y col., 1998; Hall y col., 1998; Rilke y col., 1995) y sobre su relación con los sistemas neurales del refuerzo (Morgan y col., 2002), podría proporcionarnos un nuevo modelo para evaluar los efectos reforzantes de diferentes tratamientos (Jones, 2002; Leshner, 2000). Recientemente, se ha mostrado que ciertas condiciones ambientales pueden producir cambios relativamente rápidos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgica en sujetos que muestran conductas de dominancia social, asociándose, dichos cambios, a diferencias en la vulnerabilidad a los efectos del refuerzo (Morgan y col., 2002).

1.3.3.7 Hipótesis de la adicción a las drogas

Autores como Di Chiara atribuyen un papel crítico a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en los procesos de aprendizaje relacionados con el refuerzo y sugieren que la drogadicción es un trastorno de aprendizaje asociativo dependiente de los mecanismos dopaminérgicos. De acuerdo con esta hipótesis, la activación de la DA en la subregión *shell* del Acc por refuerzos naturales subyace a la habituación. En contraste, las drogas de abuso no tienen efectos de habituación, conllevando a una liberación de DA no adaptativa e incluso sensibilizada después de un uso repetido de la droga. Según este punto de vista, estas consecuencias neuroquímicas de las drogas de abuso fortalecen las asociaciones entre el refuerzo y los estímulos relacionados con la droga, lo cual constituye las bases de la conducta adictiva (Di Chiara, 1998).

1.3.3.8 Hipótesis de la alternancia conductual

El concepto de cambio entre conductas alternativas fue introducido para intentar dar una explicación funcional a los sistemas dopaminérgicos ascendentes (Oades, 1985; Redgrave y col., 1999b; Robbins y Everitt, 1982). Desde este punto de vista, el incremento en la actividad dopaminérgica promueve la probabilidad de cambio entre fuentes de información alternativas. Este efecto queda plasmado en el cambio en el patrón temporal de una secuencia conductual o en la iniciación de nuevas respuestas. Bos y colaboradores (1991) han definido esta hipótesis para el sistema dopaminérgico mesoacúmbico, sugiriendo que la DA en el Acc estaría implicada en el cambio de respuestas dirigidas por claves específicas.

2. MODULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

La memoria es una propiedad fundamental del cerebro cuyo estudio ha generado un gran número de trabajos experimentales en Psicobiología. La memoria no suele formarse de un modo instantáneo cuando se recibe la información. En muchas ocasiones, el proceso de formación de la memoria resulta complejo y parece incluir al menos dos etapas secuenciales: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La memoria a corto plazo nos permite almacenar una cantidad limitada de información durante un corto período de tiempo. Es una memoria relativamente frágil y transitoria que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencias. Por el contrario, la memoria a largo plazo nos permite almacenar una gran cantidad de información durante un tiempo ilimitado, siendo una memoria más estable y duradera, y poco vulnerable a las interferencias. El proceso de formación de una memoria a largo plazo parece ser gradual, presentando grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada. En cualquier caso, las memorias no son inmutables y suelen cambiar con el tiempo, ya que pueden ser modificadas y moduladas por gran diversidad de factores. La demostración de la vulnerabilidad de la memoria, cuando ésta se encuentra en un estado activo, refuerza la idea de que las memorias, reorganizadas en función de las nuevas experiencias, experimentan un proceso de estabilización (McGaugh, 1966; Rose, 2001; Routtenberg, 2001; Sara, 2000a). A continuación, se describirán los diferentes estadios que componen la memoria, para entrar a analizar en más detalle cómo factores como la AEIC o incluso el propio envejecimiento pueden actuar sobre ellos.

2.1 ESTADIOS DE LA MEMORIA

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. La adquisición de la información a través de los sentidos constituye necesariamente el primer paso, la cual es seguida por el proceso de consolidación, que conlleva a su estabilización de forma gradual, permitiendo que los procesos endógenos activados por una experiencia modulen la persistencia de la traza de memoria. La recuperación reactiva las memorias almacenadas para que puedan ser usadas como guía de la conducta.

Específicamente, la consolidación de la memoria se refiere al proceso por el que las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo, es decir, el período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. La duración de la consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los procesos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje, y depende de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria (Abel y Kandel, 1998; Eichenbaum, 2000; Kandel, 2001). Durante la consolidación se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje. Hasta que éstas no son fijadas, la memoria es susceptible a la disrupción. No obstante, recientemente han surgido nuevos estudios que parecen demostrar que las memorias pueden ser lábiles no sólo después del aprendizaje sino también después de su

reactivación o recuperación (Kida y col., 2002; Nadel y Land, 2000; Nader y col., 2000a, 2000b; Sara, 2000a). El estadio de consolidación que sigue a la reactivación de una traza de memoria previamente adquirida se conoce como reconsolidación (Sara, 2000a). Durante este período, una traza de memoria estable se puede volver nuevamente lábil y modulable (Anokhin y col., 2002). Diferentes estudios han demostrado que estos dos estadios comparten procesos celulares y moleculares comunes (Anokhin y col., 2002; Kida y col., 2002; Przybyslawski y Sara, 1997; Sara y col., 1999), apesar de que se han descrito algunas diferencias (Taubenfeld y col., 2001).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la memoria se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas, anatómica y funcionalmente diferenciados (para una revisión ver White y McDonald, 2002). Durante el período de consolidación de la información, la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales, que pueden tanto facilitarla como dificultarla, en función de las condiciones del aprendizaje (Bermúdez-Rattoni y col., 2001; Jensen, 2002; Liang, 2001; McGaugh, 2001; Williams y Clayton, 2001). Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos pudieran actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. Además, se ha podido comprobar que la administración de tratamientos experimentales que modifican los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir, parcial o totalmente, la formación de la memoria, e incluso también facilitarla. De los diferentes sistemas biológicos y tratamientos que han demostrado ser capaces de modular la la formación de la memoria, se ha podido comprobar que su período de acción se encuentra limitado a una ventana temporal después de la activación de la traza de memoria. Es durante el tiempo en el que se mantiene activa la memoria cuando es posible reorganizar el material recientemente aprendido. Debido a esto, y debido a la existencia de diversos estadios de formación de la memoria, el efecto sobre la formación de una nueva memoria de los procedimientos que alteran la transmisión neural en curso dependerá del momento en el que se administren o sucedan (Miller y Matzel, 2000; Przybyslawski y col., 1999; Sara y col., 1999).

En definitiva, la memoria es un proceso múltiple que involucra diversos estadios. Cuando las memorias se encuentran en un estado activo, tal como sucede en los estadios de consolidación y de reconsolidación, son lábiles y susceptibles de ser alteradas o facilitadas mediante sistemas endógenos moduladores o incluso mediante la administración de tratamientos experimentales aplicados en la ventana temporal adecuada. Desde el punto de vista celular y molecular, la memoria se ha caracterizado como un conjunto de cambios plásticos en la efectividad de la transmisión sináptica. Diversos trabajos han intentado abordar estos aspectos desde una perspectiva temporal, diferenciando la formación de memorias a corto y a largo plazo (Izquierdo y col., 2001; Kandel, 2001; Lisman y col., 2002; Malenka y Nicoll, 1999; McGaugh, 1966, 2000).

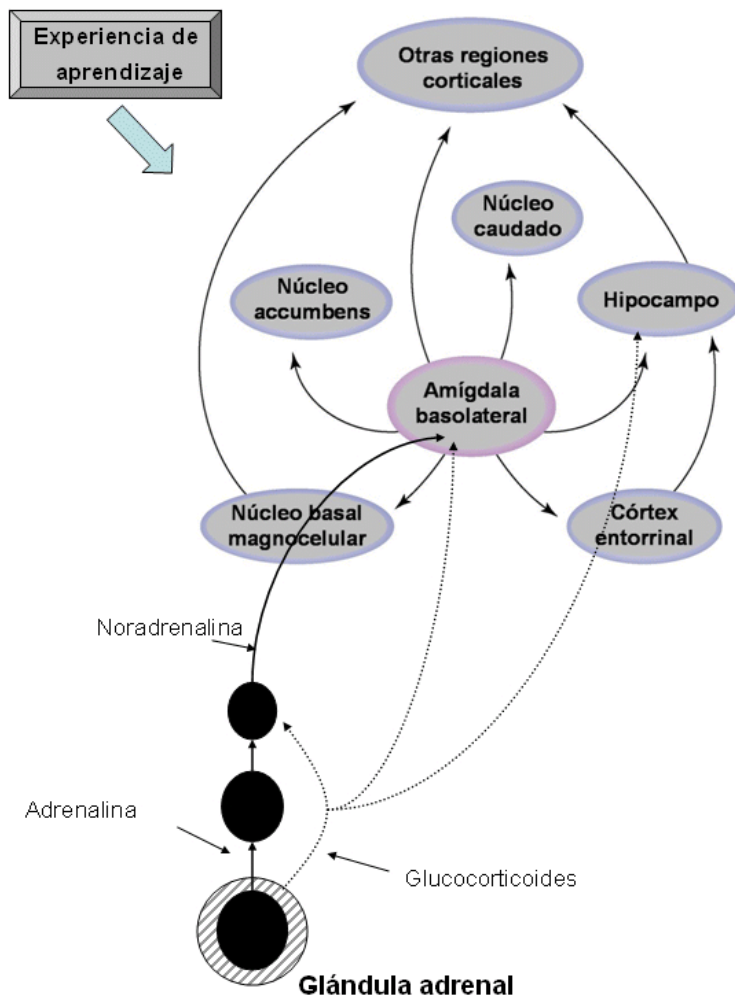


Fig. 2, 1. Las situaciones de aprendizaje activan los procesos neurales de almacenamiento en varias regiones cerebrales implicadas en los diferentes sistemas de memoria. Sobre estas estructuras podrían ejercer su acción diferentes mecanismos neurales y hormonales moduladores de la formación de la traza de memoria. Autores como McGaugh sugieren que la amígdala, especialmente el núcleo basolateral, desempeña una función crítica para la acción moduladora de la neurotransmisión adrenérgica sobre la consolidación de la memoria. Por otro lado, la corteza de la glándula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocampal. No obstante, su efecto parece depender de la actividad de la amígdala basolateral (figura adaptada de McGaugh, 2000).

La traza de memoria a corto plazo empieza a perder intensidad de forma progresiva aproximadamente después de 30 minutos de la adquisición del aprendizaje (Mayford y col., 1995). No parece implicar la puesta en marcha de mecanismos de expresión génica, y puede seguir diferentes rutas bioquímicas en función del área cerebral estudiada. De forma contraria, el mecanismo bioquímico de la formación de la memoria a largo plazo es común a las diferentes áreas cerebrales estudiadas, y parece ser el mismo para los diferentes tipos de aprendizajes (Bailey y col., 1996). Además, requiere poner en marcha diferentes mecanismos de expresión génica y síntesis de proteínas, originando determinadas modificaciones estructurales en la neurona y permitiendo, por consiguiente, la estabilización de los cambios en la efectividad sináptica (Bailey y col., 1996; Kandel, 2001). Diversos datos experimentales apoyan la idea que algunos de estos cambios en la transcripción génica no sólo son necesarios para la consolidación de la memoria a largo plazo, sino también para la consolidación de la memoria reactivada (Hall y col., 2001; Kida y col., 2002).

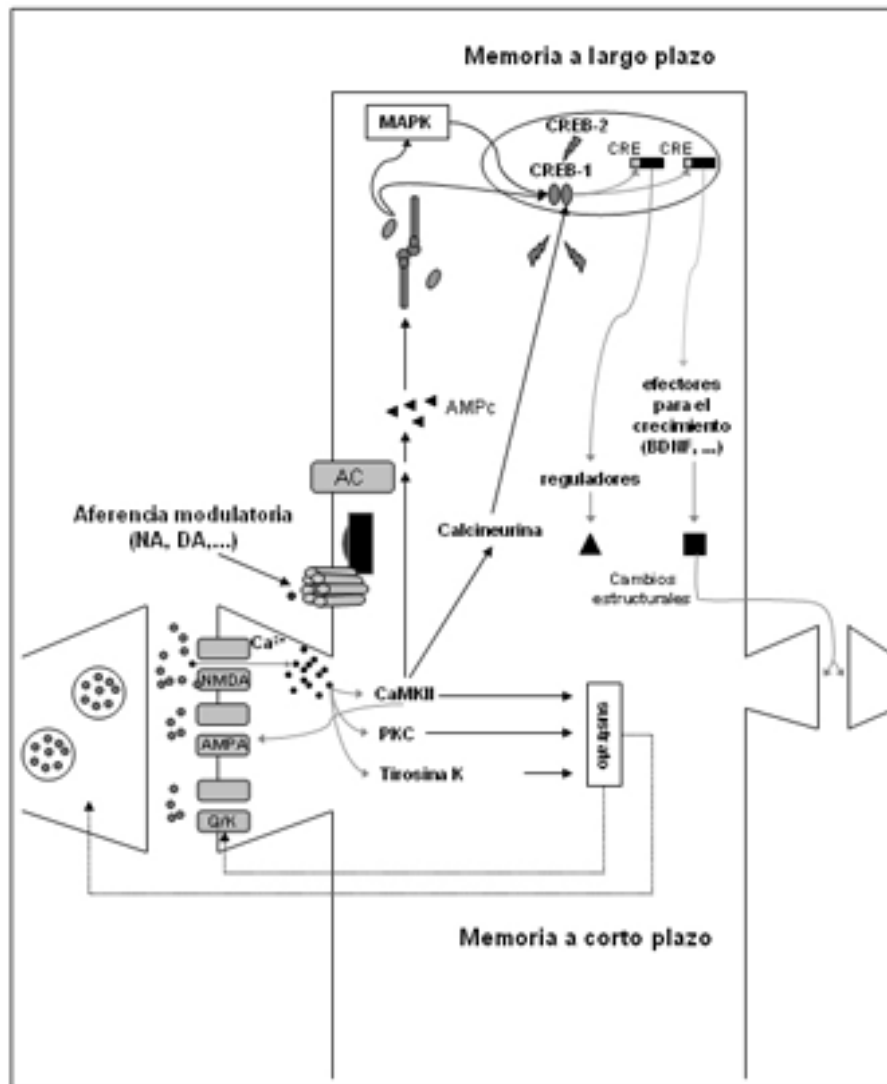


Fig. 2, 2. La formación de la memoria tiene 4 rasgos principales: 1) una rápida activación de los receptores NMDA y AMPA, 2) la secuencial participación de varias quinasas y fosfatasas durante las 3 primeras horas actuando sobre los receptores Q/K y estimulando presinápticamente la liberación del neurotransmisor, 3) el aumento de las propiedades de unión al receptor AMPA y, 4) una segunda fase entre las 3 y 6 horas después del entrenamiento, dependiente de PKA/AMPc, que activa el factor de transcripción CREB-1, permitiendo la síntesis de nuevas proteínas. La consolidación puede ser modulada también por diferentes sustancias neurotransmisoras que actúan sobre receptores metabotrópicos acoplados a la adenilato ciclasa. Por tanto, la memoria a corto plazo para aprendizajes tanto implícitos como explícitos requiere diferentes moléculas señalizadoras, la memoria a largo plazo utiliza como principal ruta señalizadora la de la PKA, la MAPK y la CREB. AC: adenilato ciclasa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; BDNF: factor neurotrófico derivado del encéfalo; CaMKII: proteinquinasa dependiente de calcio/calmodulina II; CREB: *cAMP response element binding protein*; DA: dopamina; MAPK: proteinquinasa activada por mitógenos; NA: noradrenalina; NMDA: receptor N-metil-D-aspartato; PKA: proteinquinasa A dependiente de AMPc; PKC: proteinquinasa C; Q/K: receptor quisqualato/kainato. Adaptado de Kandel (2001).

A pesar que desde una perspectiva temporal se haya considerado clásicamente la formación de la memoria a corto y a largo plazo como dos procesos seriados, existen recientes evidencias experimentales que inducen a pensar en la posibilidad de que también constituyan dos procesos paralelos (Abel y Matthew-Lattal, 2001; Izquierdo y col., 1998). Considerando esta idea, algunos autores han sugerido que los mecanismos moleculares subyacentes tanto a la memoria a corto plazo como a la memoria a largo plazo se podrían estar poniendo en marcha incluso desde los momentos iniciales de la propia situación de aprendizaje (Routtenberg, 2001). Estos mecanismos moleculares son discontinuos y presentan cursos temporales claramente definidos. Parece ser que dos de los momentos temporales críticos son: inmediatamente después del entrenamiento y a las 24 horas después del mismo (Routtenberg, 1999). De esta forma, en referencia a los cambios que tienen lugar justo después de la situación de aprendizaje, se ha podido comprobar que durante el período comprendido entre los 5 y 50 minutos posteriores al entrenamiento incrementa de forma significativa la actividad de la proteinquinasa C (PKC), actividad que parece ser necesaria para la consolidación de la memoria en curso (Colley y col., 1990). Otras evidencias han resaltado el papel crítico de la actividad glutamatérgica durante los primeros 60 minutos después del entrenamiento (Przybylski y Sara, 1997). Además, se ha podido comprobar que el factor de transcripción CREB (*Cyclic AMP-Responsive Element-Binding Protein*) se fosforila durante los primeros minutos de exposición al contexto de aprendizaje, dependiendo de la capacidad del entorno de inducir un cambio atencional efectivo en los sujetos (Routtenberg, 2001). Por otro lado, en referencia a los cambios que tienen lugar después de 24 horas, se sabe que la administración de ácido Kaínico induce la transcripción del ARN mensajero para el GAP-43 (sustrato proteico fosforilado por la PKC) en las células granulares del hipocampo dorsal aproximadamente 24 horas después de su administración, pero no antes (Meberg y col., 1996). Algunos autores exponen que los cambios que suceden durante esta ventana temporal podrían promover el crecimiento neurítico y la sinaptogénesis (Namgung y Routtenberg, 2000).

Independientemente de si la memoria se consolida a través de procesos que actúan de forma paralela o secuencial, es posible concluir que cada acontecimiento del entorno puede constituir una memoria potencial y, para ello, debe almacenarse en base a las rutas de señalización molecular en curso, rutas que poseen tiempos específicos de inicio y finalización. Adicionalmente, dichos eventos pueden estar sujetos a manipulaciones que faciliten o inhiban el proceso en curso, pero sólo si son capaces de actuar en el momento temporal concreto de dicho proceso.

2.2 EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA REFORZANTE SOBRE LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Desde que Olds y Milner (para una revisión ver Olds, 1957) descubrieron el fenómeno de AEIC en ratas, este procedimiento experimental ha demostrado ser una manera consistente en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria. Routtenberg (1974, 1975, 1979) demostró que tanto la estimulación como la lesión de la mayor parte de las localizaciones donde se puede inducir la conducta de AEIC era

capaz de modificar los procesos de adquisición y retención del aprendizaje. Posteriores trabajos han mostrado que la interacción funcional entre el substrato nervioso del refuerzo y los procesos de consolidación de la memoria depende de diferentes variables que pueden modificar el efecto de la AEIC, como el momento de administración de la estimulación, el tipo y los parámetros de estimulación utilizados, el paradigma de aprendizaje evaluado, la contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el entrenamiento, etc.

Para estudiar con más detalle sobre qué procesos mnésicos puede actuar la AEIC, una estrategia apropiada podría ser la administración del tratamiento en diferentes momentos del aprendizaje, según el estadio del proceso que se quiera afectar. Dado a que en el presente trabajo el tratamiento de AEIC se administró inmediatamente después de la sesión de adquisición (experimentos 1 y 2) e inmediatamente antes de la sesión de retención (experimento 1), se intentará describir los principales efectos sobre los procesos de aprendizaje y memoria producidos por la administración post y pre entrenamiento de la AEIC.

2.2.1 Efectos de la AEIC post-entrenamiento

En general, en base a múltiples evidencias experimentales, es posible destacar que la AEIC del HPM a nivel del HL administrada después del entrenamiento facilita la adquisición y retención de múltiples tareas de aprendizaje. Es importante destacar que el componente de autoadministración del tratamiento no parece ser necesario para observar los efectos facilitativos sobre la consolidación de la memoria, dado que tanto la autoadministración (AEIC) como la administración por parte del experimentador (EICr) de la estimulación eléctrica reforzante del HPM son capaces de inducir dichos efectos. No obstante, el tratamiento autoadministrado parece tener una mayor eficacia.

En referencia a los efectos sobre la adquisición del aprendizaje, hemos podido observar en experimentos realizados en nuestro laboratorio que la AEIC del HPM administrada después de cada sesión de aprendizaje facilita la adquisición de una tarea de evitación activa de dos sentidos (EV2) en un paradigma distribuido (Aldavert-Vera y col., 1997; Massanés-Rotger y col., 1998; Segura-Torres y col., 1988; Segura-Torres y col., 1991). En referencia a la retención, la mayor parte de los trabajos han estudiado los efectos de la AEIC a las 24 horas después del entrenamiento. De esta forma, se ha podido comprobar que tanto la EICr como la AEIC facilitan la retención a las 24 horas de diferentes tareas de aprendizaje. En la tabla 2, 1. se resumen estos efectos en función del tipo de estimulación y de las tareas de aprendizaje utilizadas. A más largo plazo, se ha podido comprobar que la AEIC facilita a los 7 días la retención de la conducta de presión de la palanca dentro de un paradigma de caja de Skinner (Saitoh e Inokuchi, 2000). Además, la AEIC administrada según un paradigma distribuido también ha mostrado efectos facilitativos sobre la retención del condicionamiento de EV2 a los 10 (Massanés-Rotger y col., 1998; Segura-Torres y col., 1988; Segura-Torres y col., 1991) y a los 30 días (Segura-Torres y col., 1991).

Estimulación	Aprendizaje	Efecto	Autores
--------------	-------------	--------	---------

EICr	Evitación activa de un sentido		Huston y Mueller (1978) Huston y col. (1977) Mondadori y col. (1976)
	Evitación pasiva		Destrade y Jaffard (1978) Destrade y col. (1979) Huston y Mueller (1978) Huston y col. (1977)
	Operante apetitivo		Destrade y Cazala (1979) Destrade y Cardo (1975) Destrade y col. (1979) Huston y col. (1977) White y Major (1978)
	Operante discriminante		Back y Ungerer (1985) Destrade y Jaffard (1978) Destrade y col. (1979)
	Aversión condicionada al gusto		Huston y col. (1977)
AEIC	EV2		Aldavert-Vera y col. (1996)
	Operante apetitivo		White y Major (1980)
			Major y White (1978)
			Saitoh e Inokuchi (2000)
	Clásico apetitivo		Coulombe y White (1980)
	Clásico aversivo		
	Supresión condicionada		Coulombe y White (1982a)
Precondicionamiento sensorial		Coulombe y White (1982b)	

Tabla 2, 1. Efectos sobre la retención a las 24 horas en diferentes tareas de aprendizaje de la AEIC y EICr post-entrenamiento del HPM a nivel del HL, en ratas (=: no efecto; +: efecto facilitador).

Trabajos de nuestro laboratorio también han estudiado los efectos de la AEIC post-entrenamiento sobre la adquisición y la retención de una tarea de memoria declarativa, concretamente en un aprendizaje de alternancia en laberinto en T con una demora entre carreras de 10 y 30 segundos y con una fase donde se invirtió el punto de salida en las carreras de libre elección (Soriano-Mas y col., 2002). De este modo, los resultados obtenidos en este trabajo han puesto de manifiesto que la AEIC post-entrenamiento es también capaz de facilitar las memorias de tipo declarativo, concretamente la expresión flexible del aprendizaje de alternancia, sin afectar, al menos de forma explícita, su adquisición ni su retención a largo plazo (Soriano-Mas y col., 2002).

2.2.1.1 Parámetros experimentales que afectan a la AEIC

El efecto de la AEIC post-entrenamiento sobre los procesos de aprendizaje y memoria puede

depender de diferentes factores, como la demora de la administración del tratamiento, la contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el entrenamiento, la intensidad de la corriente estimulante y la cantidad de trenes administrados (Aldavert-Vera, 1993; Massanés-Rotger, 1998; Soriano-Mas, 2002).

A) Parámetros cualitativos: demora y contingencia

En referencia a la demora de la administración del tratamiento, parece ser que tanto el efecto de la EICr como de la AEIC sobre el aprendizaje se encuentra relacionado inversamente con la demora con la que se administra la estimulación en referencia a la sesión de entrenamiento [ver tabla 2, 2]. Así, por ejemplo, en una tarea operante apetitiva, con una demora de 1 hora se anulan los efectos facilitativos sobre la retención a las 24 horas (Major y White, 1978), mientras que en una tarea de condicionamiento clásico parecen ser necesarias 2 horas para que desaparezca el efecto facilitador (Coulombre y White, 1980), y 4 horas en un paradigma de preconditionamiento sensorial (Coulombre y White, 1982b).

Otra condición necesaria para que el tratamiento de AEIC administrado después del entrenamiento sea efectivo es que realmente se dé una contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el aprendizaje. De esta forma, Coulombe y White (1980, 1982b) comprobaron que la estimulación reforzante del HPM no tenía efectos sobre la retención a las 24 horas de un condicionamiento clásico y de un condicionamiento sensorial, si los estímulos no se presentaban de forma contingente.

B) Parámetros cuantitativos: intensidad de la corriente y cantidad de trenes

La cantidad de trenes administrados y la intensidad de la corriente estimulante también parecen ser parámetros críticos en la facilitación de la adquisición y la retención del aprendizaje mediante la AEIC (Aldavert-Vera, 1993; Massanés-Rotger, 1998; Soriano-Mas, 2002). En general, existe una correlación positiva significativa entre la cantidad de trenes y el nivel de facilitación. Concretamente, la facilitación más potente parece observarse en tratamientos de 2500 trenes al 100% de la intensidad óptima de estimulación para cada sujeto, siendo necesario un nivel mínimo de estimulación de 500 trenes para poder obtener efectos facilitativos (Segura-Torres y col., 1991). Otros estudios han encontrado diferencias significativas entre la cantidad de trenes de estimulación requeridos por la EICr y por la AEIC para facilitar diversas tareas de aprendizaje (Huston y col., 1977, 1978; White y Major, 1978). La intensidad también es un factor importante, ya que se ha podido comprobar que al 80% de la intensidad óptima del sujeto se necesitan entre 2500 y 4500 trenes para poder obtener efectos facilitativos sobre la adquisición del condicionamiento de EV2 (Segura-Torres y col., 1991).

Demora administración	Tipo de aprendizaje	Prueba de retención	Efecto	Autores
0 s	Clásico apetitivo	24 h		Coulombe y White (1980)
	Clásico aversivo			

	Supresión condicionada			Coulombe y White (1982a)
30 s	Operante apetitivo			Major y White (1978)
45 s	EV2	10 días		Segura-Torres y col. (1989, 1991)
	Precondicionamiento sensorial	24 h		Coulombe y White (1982b)
1 h	Operante apetitivo			Major y White (1978)
	Supresión condicionada			Coulombe y White (1982b)
2 h	Clásico apetitivo			Coulombe y White (1980)
	Clásico aversivo			
4 h	Precondicionamiento sensorial			Coulombe y White (1982b)

Tabla. 2, 2. Efectos de la AEIC en función de la demora de administración post-entrenamiento sobre la retención a las 24 horas y 10 días, en ratas (=: no efecto; +: efecto facilitador).

2.2.1.2 Diferencias individuales: nivel de aprendizaje y edad

Resultados previos de nuestro laboratorio han puesto de manifiesto que los efectos facilitativos del tratamiento de AEIC post-entrenamiento sobre la aceleración de la memoria han sido más acusados en sujetos experimentales con un bajo nivel de aprendizaje (Aldavert-Vera, 1996), sugiriendo que dicho tratamiento es más o menos efectivo en función de los niveles de aprendizaje inicial.

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. 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.

2.2.2 Efectos de la estimulación pre-entrenamiento

El tratamiento de AEIC también puede tener efectos facilitativos cuando se administra antes del entrenamiento. Los trabajos que han estudiado este tipo de administración han seguido principalmente dos tipos de aproximaciones experimentales: (1) la administración crónica del tratamiento de AEIC, y (2) administrar la AEIC de forma contingente al entrenamiento.

2.2.2.1 Tratamientos Crónicos.

Los tratamientos crónicos, distribuidos en varias sesiones, aplicados un tiempo antes del entrenamiento (días o semanas) son capaces de facilitar los procesos de aprendizaje y memoria posteriores. Los primeros estudios sobre este tipo de tratamientos fueron realizados con estimulación eléctrica

reforzante aplicada por el propio experimentador (EICr), y se estudió el efecto de este tipo de estimulación en los primeros estadios de desarrollo postnatal sobre diferentes condicionamientos en la edad adulta. Dentro de este conjunto de estudios, se observó que la EICr del HL a los 10 (Velley y Cardo, 1979) y 15 días de edad (Velley y Cardo, 1979; Velley y col., 1978) aumentaba claramente la capacidad para adquirir una respuesta operante a las 4 semanas de la estimulación. No obstante, este tipo de estimulación demostró efectos deteriorantes sobre el aprendizaje cuando se utilizaban reforzadores negativos en aprendizajes de evitación (Velley y col., 1978). Una posible explicación que dan los autores es que el sustrato neural que controla las conductas de evitación todavía fuera inmaduro y que, por tanto, la EICr del HL indujera algún tipo de desequilibrio entre los sistemas de aproximación y los de evitación, en detrimento de estos últimos (Velley y col., 1981).

En animales adultos, se ha podido comprobar que el tratamiento de AEIC del ATV administrado durante 10 días consecutivos es capaz de facilitar la posterior adquisición (a los 10 días) tanto de aprendizajes operantes como espaciales (Yoganarasimha y col., 1998). Estos autores interpretan que dicha facilitación podría deberse a mecanismos de plasticidad neural persistentes en el tiempo [ver punto 2.3.2]. Además, Yoganarasimha y Meti (1999) han demostrado que una exposición al tratamiento de AEIC de las mismas características anteriores revierte los déficit conductuales inducidos por la lesión bilateral del fórnix sobre la adquisición y ejecución de tareas de aprendizaje espacial y operante dependiente del hipocampo. Estos autores proponen que la AEIC es capaz de aminorar los efectos de dicha lesión, induciendo plasticidad neural en el hipocampo, la cual podría actuar como un mecanismo compensatorio a la lesión (Yoganarasimha y Meti, 1999).

2.2.2.2 Tratamientos contingentes al entrenamiento

A diferencia de los tratamientos crónicos, la administración de la AEIC inmediatamente antes del entrenamiento no siempre ha mostrado efectos facilitativos sobre las diferentes tareas de aprendizaje evaluadas. Diversos trabajos de nuestro laboratorio han puesto de manifiesto que la AEIC del HL administrada inmediatamente antes del entrenamiento facilita la adquisición del condicionamiento distribuido de EV2 (Segura-Torres y Capdevila-Ortís, 1986; Segura-Torres y col., 1988), y que dicha facilitación se mantiene a largo plazo (10 días) con la misma eficacia que cuando es administrada post-tratamiento (Segura-Torres y col., 1988). Hay que tener en cuenta que, al tratarse de un paradigma distribuido, es metodológicamente difícil interpretar si el tratamiento de AEIC ha afectado a la consolidación en curso, a la recuperación de la información ya consolidada en sesiones anteriores o si se trata de un mecanismo de plasticidad neural.

De forma contraria, otro estudio ha mostrado que la administración de una única sesión de AEIC inmediatamente antes de la adquisición del aprendizaje no parece facilitar la posterior recuperación de la información de un condicionamiento clásico apetitivo (Coulombe y White, 1980). A la hora de interpretar estos resultados aparentemente contradictorios, hay que tener en cuenta la existencia de diferencias

procedimentales entre este trabajo y los anteriores, dado que el paradigma de condicionamiento utilizado es diferente y el número de sesiones de AEIC también varía.

Administración tratamiento	Tipo de aprendizaje	Estimulación		Edad	Efecto	Autores
		Tipo	Zona cerebral			
Inmediatamente antes del entrenamiento	Operante apetitivo	AEIC	HL	Adultos	=	Coulombe y White (1980)
	EV2 (distribuido)				+	Segura-Torres y Capdevila- Ortís (1986)
						Segura-Torres y col. (1988)
Distribuido en varias sesiones y aplicados días antes del entrenamiento	Operante apetitivo	EICr	HL	10 días	+	Velley y Cardo (1979)
	Operante discriminante			15 días		Velley y col. (1978)
						Velley y col. (1981)
	EV2			-	Velley y col. (1978)	
	Evitación pasiva	Velley y col. (1978)				
	Operante apetitivo	AEIC	ATV	Adultos	+	Yoganasimha y col. (1998)
	Espacial en laberinto en T					Yoganasimha y Meti (1999)
						Yoganasimha y col. (1998)
						Yoganasimha y Meti (1999)

Tabla 2, 3. Resumen de los principales efectos de la AEIC y EICr pre-entrenamiento sobre diferentes tipos de aprendizaje en función de la administración del tratamiento (=: no efecto; +: efecto facilitador; -: efecto deteriorante).

2.3 HIPÓTESIS EXPLICATIVAS DEL EFECTO MODULADOR DE LA AEIC

Como hemos visto en el punto anterior, la estimulación cerebral reforzante ha demostrado ser un procedimiento capaz de modular positivamente los procesos de aprendizaje y memoria. El hecho de que la AEIC facilite diversas tareas de aprendizaje cuando es aplicada en condiciones diferentes nos lleva a sugerir que este tratamiento podría tener varios modos de acción que pudieran afectar a la conducta tanto

a corto como a largo plazo.

2.3.1 Efectos a corto plazo

A corto plazo, la AEIC parecen actuar sobre el proceso de la consolidación en curso de la traza de memoria. 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 [ver tabla 2, 2]. Concretamente, los efectos facilitativos de la AEIC del HL podrían deberse principalmente a una aceleración del proceso de consolidación. 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 conseguido por los sujetos control en 7 días (Aldavert-Vera y col., 1996).

Por otro lado, algunos autores proponen que la AEIC post-entrenamiento podría provocar un fortalecimiento retroactivo de las asociaciones establecidas por el aprendizaje (Coulombe y White, 1980; Major y White, 1978). En este sentido, Coulombe y White (1980) han sugerido que la AEIC podría actuar de forma similar a la repetición de la experiencia dado que para alcanzar un nivel similar de aprendizaje en una tarea de condicionamiento aversivo, el número de emparejamientos entre los estímulos condicionado e incondicionado que requirieron los sujetos tratados con AEIC del HL fue un 80% menor que los requeridos por los sujetos controles.

Diversos trabajos se han centrado en la importancia que podría tener el componente reforzante de la AEIC en sus efectos facilitativos a corto plazo. Dentro de esta perspectiva se ha sugerido que un reforzador (ya sea natural o artificial como la AEIC) podría actuar sobre la traza de memoria recientemente formada fortaleciéndola, manteniéndola en el curso temporal de los procesos subyacentes a la consolidación o promoviendo la asociación entre las trazas de memorias ya existentes de un estímulo y de una respuesta operante (Huston y Oitzl, 1989). No obstante, existen evidencias que han demostrado que el efecto facilitador de la AEIC sobre la consolidación de la memoria es independiente de su carácter reforzante. De este modo, se ha observado que la estimulación del HL a intensidades subumbral de refuerzo es capaz también de facilitar la retención de diferentes tareas de condicionamiento (Destrade y Jaffard, 1978). Igualmente, se ha podido demostrar que la administración de anfetamina en el caudado, a pesar de no tener efectos reforzantes, facilita la formación de la memoria de diferentes tareas de aprendizaje, mientras que la administración en el Acc, a pesar de sus potentes efectos reforzantes, no muestra estos efectos facilitativos (White y Milner, 1992).

Partiendo de la idea que el componente reforzante de la AEIC no parece ser necesario para facilitar el aprendizaje y considerando que el sustrato nervioso del refuerzo se encuentra anatómicamente y funcionalmente relacionado con los sistemas de activación general, otros autores sugieren que el factor crítico para la modulación del aprendizaje a través de este tratamiento podría deberse al incremento

artificial 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 dicho tratamiento (Segura-Torres y col., 1988), (3) el incremento de DA resultante de la AEIC en el HPM no sólo se produce en las vías dopaminérgicas ascendentes que proyectan al Acc y al CPF (Shultz, 2000), sino que también regula la excitabilidad de las neuronas corticopetales colinérgicas del PB relacionadas con diferentes funciones de arousal (Sarter y Bruno, 2000), y (4) 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.

Los 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 facilitatorio 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 estos sistemas de arousal central coincide con la fase de recogida de información (Corbetta y Shulman, 2002). Existen numerosas evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis, ya que se ha podido comprobar que diversos sistemas cerebrales y hormonales específicos relacionados con el arousal regulan tanto la formación de nuevas memorias (Cahill y McGaugh, 1998; Nielson y col., 1996), como la reactivación de memorias previamente adquiridas (Przybyslawski y Sara, 1997; Sara y col., 1999). Del mismo modo, se ha podido comprobar que un estado de arousal determinado puede modular algunos mecanismos de plasticidad cortical a corto plazo (Castro-Alamancos y Connors, 1996).

En definitiva, es plausible la idea de que el tratamiento de AEIC facilite la consolidación de la memoria mediante la producción de un incremento de la activación general del sistema nervioso. Esto podría explicar que los efectos facilitativos de la AEIC se den en diferentes tareas de aprendizaje. Pero, ¿a través de qué sistema o sistemas de arousal podría producirse este efecto? Teniendo en cuenta que la AEIC del HL incrementa la actividad dopaminérgica, noradrenérgica, colinérgica y glutamatérgica en el hipocampo y la corteza motora (Shankaranarayana Rao y col., 1998c), vamos a analizar detenidamente los sistemas de neurotransmisión que podrían estar regulando la activación cortical y modulando la formación de la memoria. En general, parece ser que estos sistemas son múltiples e interdependientes, originados a nivel hipotalámico y del tronco del encéfalo, y con proyecciones a diferentes estructuras corticales y subcorticales (Marrocco y col., 1994) [ver figura 2, 3]. Actualmente se diferencian anatómica, bioquímica y funcionalmente hasta cinco sistemas de arousal central:

(1) los sistemas dopaminérgicos ascendentes del mesencéfalo que inervan el estriado ventral y dorsal, diversas estructuras del sistema límbico, como el septum, el hipocampo, la amígdala y el tubérculo olfatorio, y el CPF y cingular anterior. Estos sistemas, tal como ya hemos estudiado con detenimiento en puntos anteriores, desempeñan un papel muy importante en los efectos reforzantes de la AEIC, así como en los procesos de aprendizaje y memoria.

(2) el sistema que se origina en las neuronas noradrenérgicas del LC de la protuberancia dorsal, dando origen al haz noradrenérgico dorsal, que, juntamente con el haz noradrenérgico ventral, envía axones de profusa ramificación a diversas partes del encéfalo, como el neocórtex, el hipocampo, el tálamo, el córtex cerebelar, la protuberancia y el bulbo. Las neuronas del LC podría participar en la inducción de un estado general de arousal cerebral durante acontecimientos del entorno que generan interés en el sujeto, dado que las proyecciones noradrenérgicas pueden hacer más responsivas a las neuronas corticales hacia los estímulos sensoriales salientes (Hasselmo y col., 1997; Manunta y Edeline, 1999). Diversos estudios han relacionado de forma importante este sistema de neuromodulación difusa con los procesos de consolidación, reconsolidación y recuperación de la memoria (Cahill y col., 2000; Devauges y Sara, 1991; Sara, 1985; Sara y Devauges, 1989a; Sara y col., 1999).

(3) las proyecciones mesencefálicas serotoninérgicas, originadas en los núcleos del rafe que inervan amplias áreas del prosencéfalo, como el neocórtex, el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo y el hipotálamo. Se ha sugerido que las neuronas serotoninérgicas relacionadas con la activación cerebral podrían estar implicadas en la supresión del procesamiento de la información sensorial, evitando reacciones que pudieran interrumpir las conductas o la actividad neural en curso (Robbins, 1997).

(4) los sistemas colinérgicos troncoencefálicos y del prosencéfalo basal. Existen tres sistemas colinérgicos moduladores difusos de la actividad cortical: el primero se localiza en el PPTg y en el LDTg y proyecta sobre el tálamo dorsal (Sherman, 2001), la SN (Everitt y Robbins, 1997) y sobre diversas estructuras telencefálicas; el segundo se localiza en el PB [neuronas colinérgicas de la sustancia innominada, de la BDB y del núcleo basal magnocelular (NBM)] y proyecta principalmente al neocórtex, a la corteza cingulada y a la amígdala (Semba, 2000); el tercer de los sistemas moduladores colinérgicos, a pesar de localizarse también en el PB, incluye sólo las células del área septal medial y proporciona la principal aferencia colinérgica del hipocampo. Estos sistemas moduladores colinérgicos, se han implicado en gran variedad de funciones, incluyendo el aprendizaje y la memoria, la atención, el refuerzo, el procesamiento sensorial, la activación límbica y cortical, ciertos fenómenos de plasticidad y el control de los patrones

electroencefalográficos del hipocampo y la corteza en relación con el ciclo sueño/vigilia (Détári, 2000; Dimyan y Weinberger, 1999; Everitt y Robbins, 1997; Hasselmo, 1999; Manns y col., 2000; Rasmusson, 2000; Sarter y Bruno, 2000, 2002; Szymusiak y col., 2000). Las neuronas colinérgicas troncoencefálicas podrían modular la atención o la transmisión de la información sensorial ascendente al córtex y al estriado, a través de estructuras como el núcleo para fascicular del tálamo (PF). Resultados de nuestro laboratorio han observado cómo la lesión del PPTg dificulta la adquisición de una tarea de EV2, y cómo este efecto puede ser debido a la alteración de los sistemas de respuesta necesarios para la adquisición de esta tarea y no a aspectos relacionados con la locomoción o la ansiedad (Satorra-Maín y col., 2001). Por otro lado, otros trabajos han mostrado que la estimulación eléctrica post-entrenamiento del NBM facilita la retención de esta misma tarea a las 24 horas y a los 11 días después de su adquisición, especialmente en las ratas con un bajo nivel inicial de aprendizaje (Montero-Pastor y col., 2001). Además, parece ser que las conexiones del NBM con la amígdala podrían estar relacionadas con el condicionamiento de respuestas emocionales (Everitt y Robbins, 1997) y con la modulación de la formación de la memoria dependiente de la activación de la aBL (Power y col., 2000). Del mismo modo, las proyecciones del área septal al hipocampo se han relacionado con la memoria de trabajo. Por todo ello, los sistemas colinérgicos de modulación podrían regular la activación cortical facilitando determinados procesos asociativos y de plasticidad cortical durante los procesos de consolidación.

(5) el sistema histaminérgico que se origina en el núcleo tuberomamilar (Tu) y en zonas adyacentes del hipotálamo posterior. En el cerebro, el sistema histaminérgico está constituido por un grupo de neuronas filogenéticamente antiguo que proyecta a la mayor parte del sistema nervioso (para una revisión ver Haas y Panula, 2003). Específicamente, las neuronas histaminérgicas del Tu, además de su afectación directa sobre las neuronas corticales, podrían también controlar el arousal a través de una vía no específica que podría implicar al sistema de los ganglios basales, a diversos núcleos del tálamo anterior e intralaminares, a las neuronas colinérgicas del NBM y del tegmento mesopontino, e incluso a los sistemas dopaminérgicos (DiChiara y col., 1994; Haas y Panula, 2003; Lin y col., 1996; Molina-Hernández y col., 2000; Sittig y Davidowa, 2001). El sistema histaminérgico se encuentra implicado en la regulación de diversos procesos como el sueño, el arousal, la locomoción, el aprendizaje y la memoria y el refuerzo (Álvarez y col., 2001; Haas y Panula, 2003; Huston y col., 1997; Segura-Torres y col., 1996; Zimmermann y col., 1999). En relación a estos dos últimos, se ha comprobado que la HA facilita la potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo (Brown y col., 1995), y facilita tareas de aprendizaje social en ratas (Prast y col., 1996). Por otro lado, existen resultados que sugieren que la HA desempeña una función inhibitoria en el control del refuerzo (Zimmermann y col., 1999). De esta manera se ha podido observar que la lesión del Tu facilita la ejecución de diversas

tareas de aprendizaje, posiblemente aumentando el valor reforzante de estímulos específicos o del sistema del refuerzo en general (Huston y col., 1997). En esta misma línea, resultados de nuestro laboratorio han mostrado que la lesión unilateral pre-entrenamiento del Tu facilita la retención de una tarea de EV2 (Segura-Torres y col., 1996).

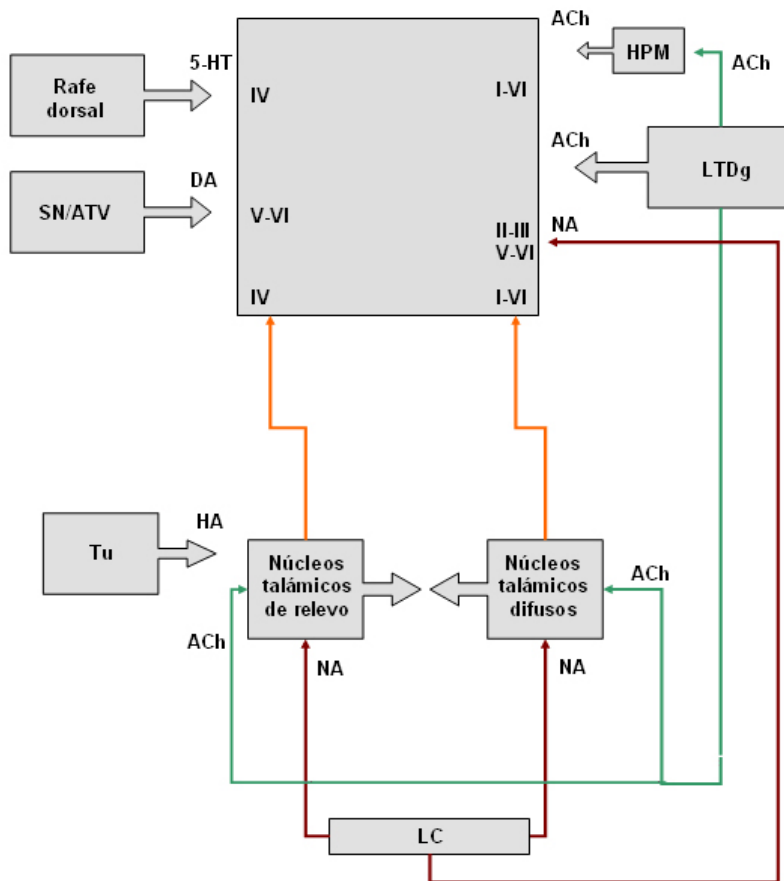
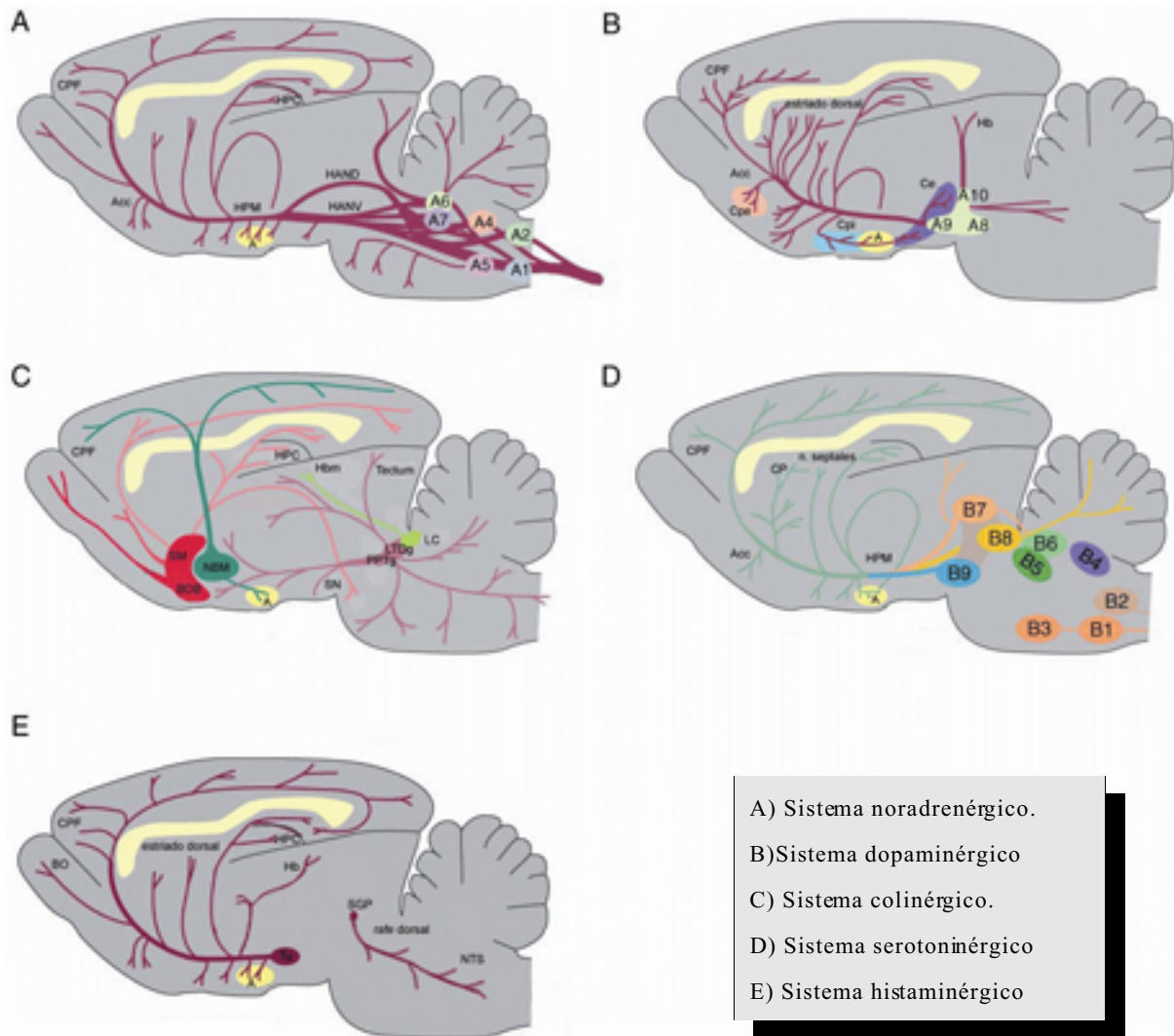


Fig. 2, 3. Esquema de los diferentes sistemas de neurotransmisión que regulan el arousal cortical y talámico. ACh: acetilcolina; ATV: área tegmental ventral; DA: dopamina; HIS: histamina; 5-HT: serotonina; LDTg: núcleo laterodorsal tegmental; LC: locus coeruleus; NA: noradrenalina; PB: prosencéfalo basal; RD: rafe dorsal; SN: sustancia negra; TM: núcleo tuberomamilar del hipotálamo. (Adaptado de Marrocco y col., 1994).



- A) Sistema noradrenérgico.
- B) Sistema dopaminérgico
- C) Sistema colinérgico.
- D) Sistema serotoninérgico
- E) Sistema histaminérgico

Fig. 2, 4. Origen y distribución de los diferentes sistemas de arousal central. A: amígdala; Acc: núcleo accumbens; BDB: banda diagonal de Broca; BO: bulco olfatorio; Ce: córtex entorrinal; CP: caudado-putamen; Cpe; córtex perirrinal; Cpi: córtex piriforme; CPF: córtex prefrontal; HAND: haz ascendente noradrenérgico dorsal; HANV: haz ascendente noradrenérgico ventral; Hb: habénula; Hbm: habénula medial; HPC: hipocampo; HPM: haz prosencefálico medial; LDTg: núcleo laterodorsal tegmental; LC: locus coeruleus; NBM: núcleo basal magnocelular; NTS: núcleo del tracto solitario; PPTg: núcleo pedunculopóntico tegmental; SGP: sustancia gris periacueductal; SM: septum medial; SN: sustancia negra; Tu: núcleo tuberomamilar del hipotálamo. (Adaptado de Robbins y Everitt., 2003).

La mayoría de las neuronas que constituyen estos sistemas de arousal proyectan sus axones a la corteza. Excepto en el caso de las neuronas histaminérgicas, cada sistema envía de forma preferencial sus proyecciones a una o más capas corticales (Sitting y Davidowa, 2001). Dichas proyecciones difieren en la amplitud de la arborización de sus terminales, en el tamaño de sus superficies dendríticas, en el área de la corteza donde se dirigen y en su especificidad laminar. Del mismo modo, se ha podido comprobar que las proyecciones corticales de las neuronas noradrenérgicas del LC, de las dopaminérgicas del ATV y de

las colinérgicas del PB y del tronco, parecen ser bilateralmente asimétricas. En base a estas diferencias, algunos autores han propuesto que estos sistemas de neurotransmisión podrían estar mediando diferentes tipos de arousal. De cualquier modo, se ha sugerido que algunos de estos sistemas podrían trabajar conjuntamente en el procesamiento de la información. Así, por ejemplo, autores como Sarter y Bruno sugieren que en el sistema colinérgico del PB podría converger la acción de otros sistemas moduladores para facilitar el procesamiento de la información por parte de las neuronas corticales a través de las proyecciones colinérgicas corticopetales (Sarter y Bruno, 2000).

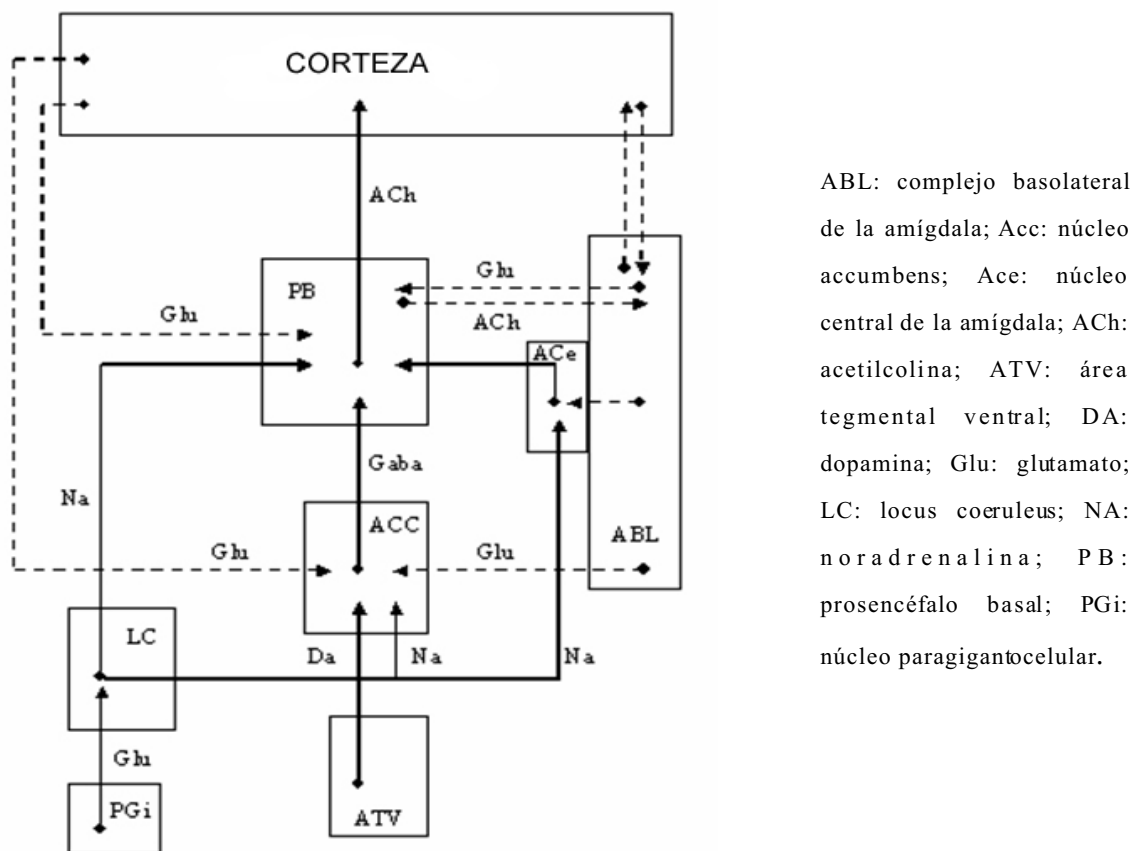


Fig. 2, 5. Partiendo del modelo de Sarter y Bruno (2000), las proyecciones corticopetales originadas en el prosencéfalo basal regulan el procesamiento de la información por parte de las neuronas de la corteza, facilitando su excitabilidad. Cuando estas neuronas del prosencéfalo basal se activan a través de las aferencias glutamatergicas telencefálicas estarían implicadas en la regulación de los procesos de atención sostenida, selectiva y dividida. Mientras que cuando la activación es debida a las aferencias noradrenérgicas del LC, estarían implicadas en la facilitación del procesamiento de la información en situaciones de alta activación. Asimismo, la activación de estas neuronas colinérgicas también se encuentra regulada por aferencias inhibitorias gabaérgicas originadas en el núcleo accumbens, que a su vez son inhibidas por la liberación de dopamina en esta estructura proveniente del área tegmental ventral y por aferencias glutamatergicas del complejo basolateral de la amígdala (Adaptado de Sarter y Bruno, 2000).

Existen datos que demuestran que la AEIC también incrementa los niveles de arousal simpático característicos de muchas respuestas emocionales (Burgess y col., 1993). El arousal emocional influye sobre la memoria a través de factores que actúan durante la codificación de la información (atención y elaboración) y a través de factores que modulan la consolidación de la memoria (Cahill, 2000; Cahill y McGaugh, 1998; Jensen, 2001; Kim y Diamond, 2002; Packard, 2001; Power y col., 2000; Setlow y col., 2002). En repetidas ocasiones se ha sugerido que la amígdala, especialmente la aBL, desempeña un papel crítico en la acción del arousal emocional sobre los procesos de aprendizaje y memoria. Concretamente, parece ser que las señales generadas ante una situación de arousal emocional convergen en el complejo basolateral para modular la formación de una traza de memoria de diferentes sistemas (Davis, 2000; Everitt y col., 2000; Fuchs y col., 2002; LeDoux, 2000; Schroeder y Packard, 2000; Vazdarjanova, 2000). Así, se ha podido comprobar que la aBL es capaz de modular la información procesada y/o almacenada en otras regiones, como el estriado dorsal (Packard y col., 1994), el hipocampo (Packard y col., 1994; Roozendaal y col., 1999) e incluso el córtex entorrinal y la neocorteza (Armony y col., 1998), por ejemplo activando núcleos de proyección difusa como el NBM (Power y col., 2002), o el LC (Goldstein, 1996) [ver figura 2, 2]. No obstante, otras evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la aBL es incapaz de modular la formación de memorias que tienen su traza localizada en la propia amígdala (Nader y col., 2000).

Tal como hemos visto hasta de ahora, cada sistema neuroquímico de arousal central podría desempeñar un papel específico en la activación del cerebro y en el procesamiento de la información (Robbins, 1997). El HL está relacionado directa o indirectamente con la activación cortical, como mínimo a través de 3 vías: (1) a través de proyecciones directas hipotálamicocorticales (Bernadis y Bellinger, 1993), (2) a través del NBM del prosencéfalo (Szymusiak, 1995) y, (3) a través de sus relaciones anatómicas con el sistema talamocortical (Simerly y Swanson, 1988). No obstante, teniendo en cuenta: (1) la existencia de extensas conexiones entre los diferentes sistemas de arousal (Marrocco y col., 1994), (2) la existencia de interacciones funcionales sinérgicas entre diferentes estructuras activadoras (Steriade, 2000), y (3) que el tratamiento AEIC puede inducir cambios tanto en los sistemas de arousal central como en los patrones periféricos característicos del arousal emocional, es posible sugerir que este tratamiento podría facilitar la consolidación de la memoria actuando de una forma sinérgica a través de diferentes componentes de los sistemas de arousal. Algunos autores, han sugerido que este efecto podría ser capaz de activar diversos elementos de control motor, atencional, motivacional, emocional y mnésico que formarían parte de un sistema neural de acercamiento y búsqueda de los estímulos reforzantes para el organismo (Ikemoto y Panksepp, 1994; Panksepp, 1998).