



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales  
**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS**

## **Funcionalidad de la corteza prefrontal ante una tarea de memoria de trabajo en ratas macho sexualmente motivadas**

Tesis  
que para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

**Mayra Linné Almanza Sepúlveda**

Comité tutorial

**Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez (Director)**

Dra. María Esther Olvera Cortés

Dra. Marisela Hernández González

Dr. Felix Héctor Martínez Sánchez

Guadalajara, Jalisco

Diciembre 2010

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al CONACYT así como al Instituto de Neurociencias por haberme brindado la oportunidad de desarrollarme en un lugar de alto nivel académico.

Más particularmente agradezco a mis tutores el *Dr. Miguel Ángel Guevara Perez* y la *Dra. Marisela Hernández González*, por todos sus conocimientos, tiempo, paciencia y entrega depositados en mi; recuerdo la entrevista que tuve con el Dr. Guevara a fin de entrar a su laboratorio, casi textualmente me dijo: “*en este laboratorio hay una cosa buena y una mala, la buena es que tendrás dos tutores que te orientaran y a quienes acudir; y la mala es que también tendrás dos tutores para regañarte y corretearte*”. Sé que hubo momentos difíciles, más sin duda el haberlos tenido como tutores fue una experiencia invaluable, definitivamente buena, que no tendría duda en repetir.

Más debo confesar que yo no tuve solo dos tutores sino tres, ya que la *Dra Esther Olvera Cortés* es para mi una tutora más, cuya participación en esta tesis fue sin duda indispensable, agradezco todo su tiempo, aún cuando la distancia dificultaba nuestros encuentros, todos los que tuve con ella fueron valiosos.

Por supuesto no puedo dejar de mencionar al cuarto mosquetero, el *Dr. Héctor Martínez Sánchez* quien hizo correcciones puntuales, críticas constructivas, siempre con el mayor don de gente que lo caracteriza.

En mi trabajo de investigación conté además con el apoyo de muchas personas, como la *Dra. Claudia Amezcua Gutiérrez* quien siempre se mostró paciente, con sabiduría para confrontar los problemas, mis compañeros de laboratorio quienes me transmitieron sus conocimientos y experiencia en el registro conductual e implante, *Blanca Erika Gutierrez Guzmán*, quien es disciplinada, inteligente, tenaz, crítica y abierta. Tuve poca oportunidad de trabajar con *Francisco Abelardo Robles Aguirre*, lo cual es una pena pues es un excelente maestro, inteligente, paciente y amable; *Leopoldo Flores Mancilla*, con quien hice mi primer implante, decía: “*si puedes implantar puedes hacer lo que quieras*”; pienso que después de más de 40 ratas implantadas eso si podría ser cierto.

En los registros conductuales conté con *Ricardo Cardenas Martínez*, siempre puntual y con calidad de servicio impecable; *Juan Pablo Molina Viramontes* con quien disfruté mucho registrar, por su buen humor, paciencia y sentido del significado de la amistad; *Diego García Chapa Abascal* de quien admiro su energía que en muchas ocasiones me revasaba, su inteligencia y capacidad de improvisar.

Hay dos compañeros de laboratorio a quienes agradezco particularmente *Rosa María Hidalgo Aguirre*, mujer emprendedora, trabajadora, le admiro su capacidad de relacionarse y sonreír en todo momento; y *Ricardo Alonso Romero Orozco* quien sin duda fue para mi durante toda mi estancia en el Instituto un verdadero maestro, me atrevo a decir que tiene todas la cualidades que aprecio en un amigo, sin duda haberle conocido allanó el camino, él junto con Rossy son para mi más que amigos, como solíamos decirnos somos hermanos, ellos formaron mi familia urbana en Guadalajara e hicieron de mi estancia ahí un hazajazo.

Otras personas que si bien no participaron activamente de mi investigación, permitieron indirectamente que esta se llevara a cabo, mis maestros, compañeros y amigos del Instituto, de todos y cada uno de ellos me llevo un aprendizaje.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres *Javier Almanza Paez, Lidia Sepúlveda Reyes* y mis hermanas *Erika y Lydia*; quienes siempre creen que puedo hacer lo que me proponga aún cuando yo no lo tenga claro, especialmente mi madre quien sin duda impulsa mi vida -no sólo en el plano académico- considero que si yo llego a ser la mitad de lo valiente y constante que es ella, al final se podrá decir que mi vida fue una buena vida.

No puedo dejar de mencionar a mi sobrinos, Ana, Edgar, Susana y Abril, esta última mientras me encontraba estudiando para un examen del propedéutico (hace ya más de 3 años) me dijo: - *tía: no se dice hipotálamo se dice hipopótamo; ¿cómo no amar a alguien así?*.

## RESUMEN

Este estudio fue diseñado a fin de caracterizar la actividad electroencefalográfica (EEG) de la corteza prefrontal medial (CPFm), ante una tarea de memoria de trabajo en ratas macho, sexualmente motivadas. Durante la ejecución en un laberinto T, el EEG de la CPFm fue registrado bajo tres condiciones: basal (BA) (estado vigilia-quieto sexualmente motivado), muestra (MU) [recorrido del laberinto forzando a la rata a entrar al único brazo abierto para obtener la recompensa (intromisión)] y prueba (PR), en la cual la rata debe ser capaz de recordar o mantener en “línea” el brazo que visitó previamente en la MU (memoria de trabajo) a fin de entrar al brazo opuesto durante la PR y obtener la recompensa. Se calculó la potencia absoluta (PA) y la correlación interhemisférica ( $r$ ) en tres bandas EEG (4-7, 8-13 y 14-30 Hz), comparándose a malos y buenos ejecutantes, entre grupos y condiciones. La CPFm izquierda de los buenos ejecutantes presentó una mayor PA de la banda de 8 – 13 Hz y la CPFm derecha presentó incrementos de las tres bandas de frecuencias durante las tres condiciones, respecto a los malos ejecutantes. En la comparación entre condiciones, los buenos ejecutantes presentaron una menor  $r$  de las tres bandas de frecuencia durante la PR con respecto a la MU. Estos resultados muestran que durante la PR, donde se evocan procesos de memoria de trabajo, las cortezas prefrontales derecha e izquierda funcionan de forma independiente. Es probable que la menor  $r$  prefrontal de las tres bandas EEG sea un patrón de funcionalidad cerebral característico asociado a la memoria de trabajo implícita en la tarea sexualmente motivada utilizada en este estudio.

*Palabras clave:* EEG, corteza prefrontal medial, memoria de trabajo, conducta sexual.

## ABSTRACT

This study was designed to characterize the electroencephalographic (EEG) activity of the medial prefrontal cortex (mPFC) during performance of a working memory task in sexually motivated male rats. While the rats performed in a T maze, EEGs of the mPFC were recorded under three different conditions: Basal (B), when the rats were in an awake-quiet state and sexually motivated; Sample (S), in which they walked into the T maze where they were forced to enter the only open arm in order to obtain the reward (intromission); and, Test (T), which required the rats to remember or store “on-line” the arm visited previously during S (i.e., working memory), in order to respond appropriately and be rewarded (T). The *absolute* power (AP) of three EEG band frequencies (4-7, 8-13 and 14-30 Hz), as well as the inter-hemispheric correlations ( $r$ ) were calculated, and a comparison was made between good- and poorly-performing males in all three conditions. The left mPFC of good performing males showed an increased AP in the 8-13 Hz band in relation to the poor performers, while the right mPFC presented a higher AP in all three bands during the three conditions as compared to the poor performers. In the comparison among conditions, the good performers presented a decrease in the ( $r$ ) in all three bands during T as compared to S. These results show that during T, where processes of working memory are evoked, the right and left prefrontal cortices work independently. It is probable, therefore, that the decreased prefrontal correlation of the three EEG bands is a characteristic pattern of cerebral functioning associated with the working memory that is implicit in the sexually motivated task explored in this study.

Keywords: EEG, medial prefrontal cortex, working memory, sexual behavior

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>10</b>
MEMORIA.....	10
CLASIFICACIÓN GENERAL DE LA MEMORIA .....	10
MEMORIA DE TRABAJO .....	14
<i>Bases neurales de la memoria</i> .....	21
<i>Hipocampo</i> .....	22
<i>Ganglios basales</i> .....	23
<i>Amígdala</i> .....	23
<i>Corteza prefrontal</i> .....	25
CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL Y MEMORIA.....	32
CONDUCTA SEXUAL.....	36
<i>Conducta sexual en la rata macho</i> .....	38
MOTIVACIÓN SEXUAL COMO INCENTIVO RECOMPENSANTE.....	39
<i>Bases neurales de la motivación sexual</i> .....	40
<i>Papel de la corteza prefrontal en la motivación</i> .....	42
ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA.....	43
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>45</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>46</b>
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	46
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>47</b>
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	47
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>48</b>
PROCEDIMIENTO DE CIRUGÍA ESTEROTÁXICA. ....	48
EVALUACIONES CONDUCTUALES .....	49
VARIABLES.....	53
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>57</b>
RESULTADOS HISTOLÓGICOS .....	57
RESULTADOS CONDUCTUALES .....	58
RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS .....	60
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>66</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>74</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>75</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>82</b>

# INTRODUCCIÓN

La corteza prefrontal es el área cortical más desarrollada desde el punto de vista evolutivo, ha sido considerada responsable de las funciones ejecutivas, es decir, del control de los procesos cognoscitivos que son necesarios para la planificación óptima de secuencias complejas de la conducta (Sullivan & Brake, 2003; Brown & Bowman, 2002; Dalley, Cardinal & Robbins, 2004), tales como la memoria de trabajo. Este particular tipo de memoria es la que permite mantener información relevante en un periodo corto de tiempo, que será útil para realizar una determinada tarea de manera inmediata y que implica una toma de decisión, la cual puede extinguirse una vez que la tarea ha concluido (Kolb, 1990, pp. 437-458; Goldman-Rakic, 1996; Baddeley, 2000a).

La importancia del estudio de la corteza prefrontal y su relación con la memoria de trabajo radica en la evidencia que muestra que su disfunción está relacionada con desordenes cognoscitivos y de la conducta, tales como esquizofrenia, trastornos disejecutivos, y déficit de atención e hiperactividad (Goldman-Rakic, 1996; Sullivan & Brake, 2003; Castner, Goldman-Rakic & Williams, 2004; Dalley et al., 2004).

Trabajos previos los cuales utilizan a la rata como modelo animal han proveído importante información sobre la circuitería y neurofarmacología de la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1996; Castner et al., 2004).

El análisis de trabajos previos muestra que la mayoría de los modelos experimentales que pretenden evaluar la memoria de trabajo utilizan como principales reforzadores la ingesta o bebida, sin embargo, otras clases de estudios experimentales han mostrado que la recompensa sexual puede ser también muy reforzante (Ágmo, 1999; Hernández-González, Prieto-Beracochea, Arteaga-Silva & Guevara, 2007; Tenk, et al., 2009). El reforzador sexual, a diferencia de la ingesta y la bebida, no es parte de un sistema regulador implicado en el mantenimiento de procesos metabólicos críticos, sino que muestra diferencias individuales en función de cambios endocrinos y conductuales (Crawford, Holloway & Domjan, 1993).



Mediante la adecuación de diferentes paradigmas en un laberinto T, se determinó el paradigma experimental más adecuado para evaluar memoria de trabajo en ratas macho utilizando un reforzador de carácter sexual (intromisión y eyaculación), Así, esta investigación muestra que la interacción sexual puede funcionar como un reforzador efectivo para que la rata macho aprenda a ejecutar una tarea en la que se requiere de memoria de trabajo y mediante el registro electroencefalográfico bilateral de la corteza prefrontal medial, se aportó evidencia sobre la funcionalidad de esta área cortical durante la resolución de una prueba de memoria de trabajo con reforzador de carácter sexual.

# ANTECEDENTES

## MEMORIA

El aprendizaje y la memoria son procesos correlacionados capaces de sufrir modificaciones en función de estímulos ambientales. Desde un punto de vista de procedimiento, no se consigue separar el aprendizaje de la memoria, ni resulta posible realizar dicha distinción dentro del circuito neuronal (Poolton, Master & Maxwell, 2005), ya que lo aprendido tiene una relación estrecha con la memoria y la capacidad de esta para reintegrar la información adquirida.

Las investigaciones, ya sea que hayan sido realizadas sobre memoria o aprendizaje, generalmente se efectúan de forma conjunta, debido a que estos procesos mantienen una relación íntima y de evolución a lo largo de toda la vida.

El aprendizaje se puede definir como un cambio relativamente persistente en el comportamiento resultante de la experiencia, el cual se puede producir a lo largo de toda la vida (Buskist & Gerbing, 1990, pp. 225-259), principalmente durante los denominados períodos sensibles del desarrollo y contribuyen con aspectos relacionados con la supervivencia y la reproducción (Buskist & Gerbing, 1990, pp. 225-259).

En el lenguaje del sistema nervioso, aprender significa producir una referencia básica a través de los patrones neuronales construidos e incorporados a lo largo de las diversas etapas comprendidas entre el nacimiento y la madurez (Martel, Millard, Jaffard & Guillou, 2006).

Kandel, Schwartz y Jessell (1997) definen al aprendizaje como el proceso por el cual el humano y otros animales adquieren conocimiento sobre el mundo.

### **Clasificación general de la memoria**

En términos generales se puede entender a la memoria como el proceso por el cual se codifica, almacena y recupera la información cuando esta es requerida (Kandel et al., 1997). La codificación hace referencia a la conversión de estímulos internos a formas que puedan ser entendidas por el sistema de la memoria; almacenamiento es el proceso de mantener la información, mientras que la

recuperación trata de los procesos activos de localización y uso de la información almacenada (Buskist & Gerbing, 1990, pp. 225-259).

Cuando para definirla se usa un término tan global, pareciera sugerirse un sistema unitario, no obstante la memoria no se compone de una entidad singular (Baddeley, 1998, pp. 49-69), debido a esto su complejidad se extiende notablemente, sobre todo cuando se intenta responder a cuestiones tales como, dónde se almacena la memoria y qué sistemas cerebrales están involucrados; cuestionamientos a los que se les ha denominado “el problema del sistema de la memoria” (Milner, Squire & Kandel, 1998).

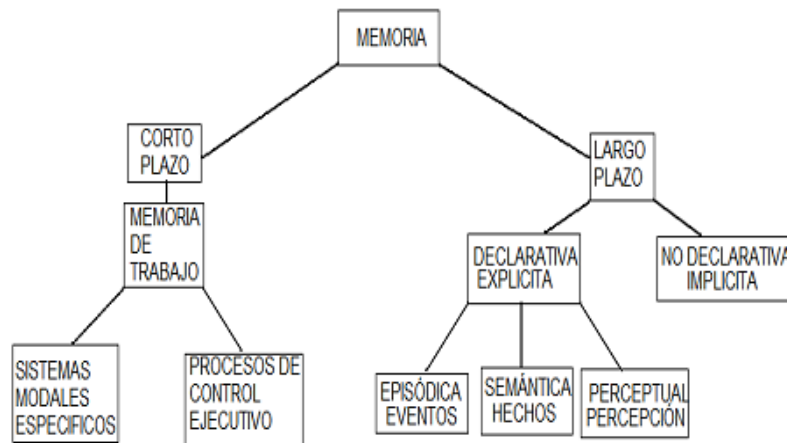
Este cuestionamiento ha ocupado a las neurociencias cognitivas desde principios del siglo XIX, el intento de obtener una respuesta ha dado lugar a múltiples divisiones de la memoria; las taxonomías más conocidas surgen principalmente de casos clínicos de pacientes con lesiones cerebrales, las cuales repercutieron en sus procesos de memoria; uno de los casos clínicamente más conocidos y estudiados es el del paciente H.M, quien sufrió una resección bilateral de las estructuras mediales del lóbulo temporal; a fin de curarle una epilepsia severa. Después de la cirugía se observó un profundo deterioro de la memoria reciente, mientras mostraba un adecuado desempeño de todas las otras funciones intelectuales; H.M. era capaz de sostener la información en su mente, sin embargo tan pronto como su atención era desviada perdía toda noción de la información previa (Scoville & Milner, 1954, citado en Milner et al., 1998).

Debido al impacto generado por este caso, Konorski (1959) describió un método para probar la memoria en eventos individuales, esta técnica, denominada “comparación retrasada de pares”, consiste en presentar dos estímulos en sucesión, separados por un corto intervalo de tiempo, el sujeto debe indicar si el segundo estímulo es igual o diferente del primero. Esto significa que el sujeto debe retener una impresión del primer estímulo para poder manipularlo y compararlo con el segundo estímulo, la tarea se complica si se añaden estímulos distractores propios de un ambiente, esta tarea puede resultar bastante sencilla para un individuo normal, pero no así para un paciente como H.M. quien no puede inhibir la distracción

y mantener la información corriente más allá de 60 segundos (citado en Stasiak & Lawicka, 1991).

El caso H.M. junto a muchos otros casos importantes de pacientes amnésicos permitieron establecer las bases biológicas de los múltiples sistemas de la memoria.

Las principales distinciones hacen hincapié en tres niveles, la temporalidad, el contenido y las áreas cerebrales implicadas en su almacenamiento (véase Figura 1).



**Figura 1. Esquema que caracteriza el sistema funcional de la memoria, con una de las principales divisiones tanto por su temporalidad como por su contenido, tomado de Milner, Squire y Kandel (1998).**

De tal manera que por su temporalidad, la memoria se clasifica en memoria de corto plazo y memoria de largo plazo, esta última alude a la retención que se prolonga por días, meses o incluso años y es responsable de que el individuo pueda tener una historia de vida (Kandel et al., 1997). Por su parte la memoria de corto plazo es de duración breve, de algunos segundos o minutos, que le permiten al individuo situarse en el momento presente, lo que le garantiza una secuencia lógica (Machado, Portella, Silva, Velásquez & Bastos, 2008).

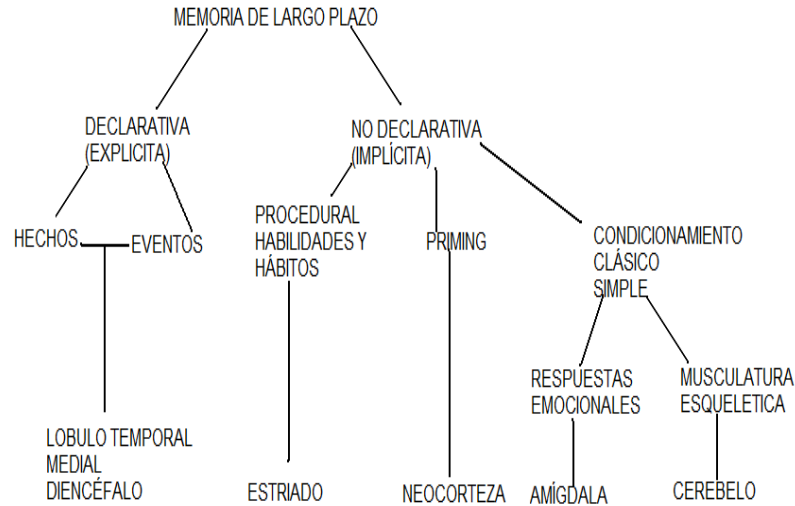
Con lo que respecta al contenido los dos principales componentes son la memoria declarativa y no declarativa.

La memoria declarativa hace referencia a lo que ordinariamente se llama “memoria”, depende del lóbulo temporal medial y proporciona la capacidad para recordar los hechos y eventos, la memoria declarativa es proposicional, esto quiere decir que puede ser verdadera o falsa, tiene que ver con la manera en que se observa el mundo externo (Milner et al., 1998).

Mientras que la memoria no declarativa no es ni falsa ni verdadera, esta clase de memoria se manifiesta por cambios en las habilidades conductuales así como en la habilidad para responder a estímulos que son resultado del condicionamiento, habituación o experiencia; esto también incluye cambios en la habilidad para detectar o identificar objetos como resultado de reciente manipulación, este fenómeno es conocido como impresión (priming) (esta forma de la memoria no declarativa, es una de las más estudiadas en humanos), en el caso de la memoria no declarativa, el proceder cambia como resultado de la experiencia (Tulving, 1985), muchas formas de memoria no declarativa tales como la habituación, sensibilización y condicionamiento clásico, son antiguos filogenéticamente y se encuentran en animales invertebrados que no tienen lóbulo temporal o hipocampo (Kandel et al., 1997). Por ejemplo, el aprendizaje de hábitos se mantiene aún con daño en el hipocampo tanto en humanos como en animales, pero se deteriora cuando se daña el núcleo caudado (Packard, Hirsh y Norman, 1989).

Se conoce que el aprendizaje emocional, como el miedo condicionado, tanto en humanos como en animales, es dependiente de la amígdala (Damasio, 1996).

De tal manera que los sistemas de la memoria en los mamíferos pueden clasificarse también de acuerdo a la estructura cerebral relacionada con cada uno de ellos (véase Figura 2).



**Figura 2. Taxonomía del sistema de la memoria de los mamíferos. Tomada de Milner, Squire y Kandel, 1998.**

### **Memoria de trabajo**

Debido al creciente interés de las neurociencias cognitivas por los sistemas de la memoria, un gran número de modelos fueron desarrollados; aquel que tuvo más influencia fue el modelo modal de multialmacenamiento, formulado por Atkinson y Shiffrin (1968). Este modelo propone que la información se procesa primero en paralelo por un grupo de retenes de almacenamiento sensorial, esta información deriva en un almacenamiento de corto plazo de capacidad limitada, el cual en su momento se comunica con un almacenamiento de largo plazo, en este modelo el almacén de corto plazo es indispensable para tener acceso a la información de largo plazo; además de realizar ciertas funciones referidas como procesos de control, que permiten respuestas hacia el exterior (citado en Baddeley, 1998, pp. 1-6) (véase Figura 3).



**Figura 3. El flujo de información de la memoria propuesto por Atkinson y Shiffrin (1968). Tomado de Baddeley, 1998, pp. 49-69.**

El modelo de Atkinson y Shiffrin probablemente representa el más importante marcador de dos componentes o modelos dicotómicos de la memoria.

Tiene sus bases sobre un firme fundamento de evidencia empírica de un gran número de fuentes, no obstante, el modelo propuesto por Atkinson y Shiffrin originó controversias, principalmente debido a que este modelo sugería que pacientes con deficiencias en la memoria de corto plazo deberían tener problemas también en el aprendizaje de largo plazo. Sin embargo estas deficiencias no fueron aparentes (Baddeley, 1998, pp. 49-69); además que en dicho modelo la memoria a corto plazo parecía limitarse a una cantidad de información para un corto periodo de tiempo con relativamente pobre procesamiento en un sistema unitario.

Baddeley y Hitch (1974) llevaron a cabo una serie de experimentos usando tareas duales próximas, en las cuales la capacidad de la memoria de trabajo fue sistemáticamente absorbida por los requerimientos de los sujetos de sostener

secuencias de dígitos en el almacén de corto plazo y al mismo tiempo ejecutar tareas que requerían razonamiento, aprendizaje y comprensión. Mientras se observó un claro deterioro de dichas tareas, la extensión y naturaleza de dicha perturbación no fue tan grande como la que se esperaría bajo la premisa de que el mismo sistema unitario sostenía tanto la retención de dígitos y las tareas de memoria de trabajo (citado en Baddeley, 1998, pp. 49-69).

De tal manera que debería existir otra clase de memoria que si bien era de corto plazo, consistía de un control ejecutivo más complejo. Debido a esto, Baddeley y Hitch (1974) (citado en Baddeley, 1998, pp. 49-69) propusieron un sistema de multicomponentes de la memoria de trabajo (véase Figura 4).

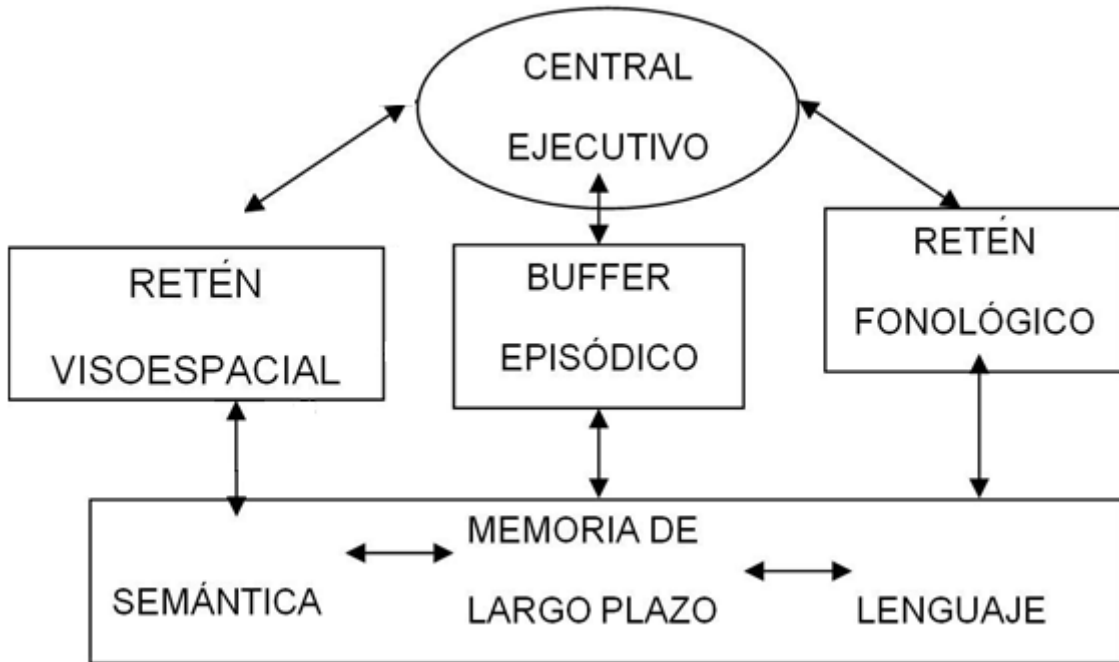
En este modelo es propuesto un sistema de control atencional que supervisa y coordina a dos sistemas “esclavos” (retén fonológico y visoespacial); a este sistema se le denomina ejecutivo central. El retén fonológico es el responsable de la manipulación de la información basada en el lenguaje; en este retén queda evidenciado que un rango de factores puede influenciar a la memoria de retención, incluyendo similitud acústica, extensión de las palabras, discurso desatendido y supresión articulatoria. Por último se encuentra el retén visoespacial, que es el responsable de la organización y manipulación de imágenes visuales (Baddeley, 1998, pp. 49-69).

Este modelo de tres componentes fue modificado por el mismo Baddeley (2000b), en el cual propone un cuarto componente, el buffer episódico, que vincula la memoria de trabajo, que es de corto plazo, con elementos de la memoria de largo plazo (véase Figura 5).



**Figura 4. Modelo inicial de la memoria de trabajo, de tres componentes, propuesto por Baddeley y Hitch, 1974. Tomado de Baddeley, 1998, pp. 49-69.**





**Figura 5. Versión actualizada del modelo de multicomponentes de la memoria de trabajo. Tomado de Baddeley, 2000b.**

El buffer episódico, es un retén de limitada capacidad, que funge como facilitador de las construcciones de la información de múltiples fuentes en diferentes cantidades, de tal manera que permite la entrada de la información de largo plazo, ya sea de lenguaje o de semántica visual; de modo que para Baddeley la memoria de trabajo es el término usado para describir la alianza de los sistemas de la memoria temporal, que juegan un papel crucial en muchas tareas cognitivas (Baddeley, 1998. pp. 49-69).

Se han postulado otros modelos de la memoria de trabajo, entre los que destacan el modelo de constructo único de memoria de trabajo de Petrides, en dicho modelo se postula que la región frontal medial dorsal forma un sistema cerebral en el que la información puede ser retenida y manipulada, mientras que la región ventrolateral medial mantiene la información, así como la codificación explícita y la recuperación de la información en el largo plazo (citado en Tirapu-Usárroz et al., 2008a). Así mismo Castner et al. (2004), postulan que la corteza prefrontal sostiene la memoria de trabajo y proponen que esta clase de memoria es una red de

integración de áreas con funciones específicas, de tal manera que la corteza prefrontal en la memoria espacial, se conecta con regiones del lóbulo parietal posterior, mientras que la memoria visual se conecta con el lóbulo temporal (Tirapu-Ustárroz et al., 2008a,b), no obstante hasta este momento el modelo propuesto por Baddeley y Hitch sigue siendo el más aceptado (Jurado & Roselli, 2007).

Actualmente se conoce que las tareas de memoria de trabajo dependen de varias operaciones cognitivas que involucran recursos atencionales, mantenimiento de la información, procesamiento de estímulos simultáneos, procesos de selección, flexibilidad cognitiva y un plan de acción (Guisquet-Verrier & Deltour, 2006).

En base a estas premisas, que involucran importantes funciones ejecutivas, parece bastante complicado construir un modelo de la memoria de trabajo, tan propio de los humanos, en los animales.

No obstante, si bien la memoria de trabajo es un sistema para el mantenimiento activo y la manipulación de la información, que intenta explicar muchos aspectos de la razón y la cognición humana, muchos de los sustratos de la memoria de trabajo han sido posibles gracias a la investigación con primates no humanos, (Castner & Goldman-Rakic, 2003).

Por citar un ejemplo, lesiones en la corteza prefrontal por desregulación de dopamina en primates no humanos, se han asociado con un profundo daño en la memoria de trabajo (Castner & Goldman-Rakic, 2003).

Los trabajos de Goldman-Rakic han influido notoriamente las investigaciones de los sustratos neuronales de la memoria de trabajo, siendo esta estudiada en múltiples campos con una gran variedad de tareas cognitivas tanto en humanos como en primates, como por ejemplo en tareas de retraso y memoria espacial (Fuster, 1998, Goldman-Rakic, 1996); cada tarea en particular involucra tanto la representación neural transitoria de la información para guiar una respuesta inmediata como la función ejecutiva de grados variables, especialmente cuando la información sostenida en línea tiene que ser manipulada con el objetivo de generar una respuesta apropiada.

Estos hallazgos sugieren notablemente que hay un sustrato neurobiológico homólogo para la memoria de trabajo entre estas dos especies (Petrides, 2000).

No obstante se vuelve aún más complejo cuando se habla de animales con funciones ejecutivas más básicas, como los roedores.

Contrario a humanos y primates, la memoria de trabajo en roedores es considerada para algunos investigadores como una simple memoria de corto plazo y principalmente se investiga usando paradigmas de respuesta de retraso. De acuerdo con Baddeley, en un nivel operacional, la memoria de trabajo en animales es un proceso en el cual los estímulos de información son útiles para una tarea durante un experimento pero ya no para subsecuentes tareas (Baddeley, 2000b).

Así mismo, Baddeley postula que el término memoria de trabajo es usado para tres diferentes fines en tres diferentes áreas de las ciencias cognitivas, en inteligencia artificial, en psicología cognoscitiva (donde hace referencia a un sistema de limitada capacidad que permite el almacenamiento temporal y manipulación de la información necesaria para completar una tarea de comprensión, aprendizaje y razonamiento) y en animales de laboratorio, donde el término memoria de trabajo se refiere al almacenamiento de información a través de varios ensayos en un mismo día (Baddeley, 2000b).

A pesar del restringido papel que Baddeley confiere a la memoria de trabajo en los animales y debido a múltiples factores que favorecen el estudio de la rata como modelo animal (como son la investigación molecular invasiva, que permite que el roedor sea un modelo, por mucho, más accesible y eficiente que el primate), para muchos investigadores fue necesario reconocer las ventajas y limitaciones del modelo animal en el estudio de la memoria de trabajo. Enfatizando que para que la investigación con modelos animales funcione, es necesario identificar los parámetros que pueden afectar el desempeño en las tareas que pretenden probar la memoria de trabajo, las posibles confusiones en tales tareas incluyen el uso de estímulos sensoriales, posturas que predisponen la respuesta, influenciar el movimiento, especialmente en elección de respuestas de izquierda o derecha; para evitar tal predisposición, muchas de las tareas han sido designadas para evitar estos

conflictos y han aportado importante información sobre la circuitería y neurofarmacología de la memoria de trabajo (Castner & Goldman-Rakic, 2003).

Otras investigaciones importantes como la de Guisquet-Verrier y Delatour (2006) mostraron evidencia de que en roedores ese almacenamiento temporal también involucra otras funciones ejecutivas importantes como la flexibilidad y la atención, ellos investigaron el papel de la corteza prelímbica e infralímbica en diferentes tareas de retraso espacial, con ratas con o sin lesiones en dichas regiones, los resultados de su investigación indican que “la memoria de trabajo en roedores debería ser considerada, como en humanos y primates, un sistema que abarca tanto el almacenamiento como el monitoreo de las funciones” (Guisquet-Verrier & Delatour, 2006).

Así mismo, experimentos con ratas, en los cuales equipararon las “tareas prefrontales” típicas utilizadas en primates, las cuales requieren de memoria de trabajo, han permitido sugerir que la funcionalidad de la corteza prefrontal puede ser considerada homóloga entre ratas y primates (Johnston, Hart & Howell, 1974, citado en Granon & Poucet, 2000; Larsen & Divac, 1978. citado en Granon & Poucet, 2000).

Las tareas que realizan los roedores, propuestas para la memoria de trabajo, pueden involucrar memoria episódica y reclutan al hipocampo en varios grados especialmente cuando involucra tareas de lugar sobre un número de ensayos e intervalos de retención largos (minutos versus segundos). Así, se puede postular que con la longitud del retraso, el número de puntos recordados incrementa, de tal manera que varias formas temporales de consolidación pueden estar involucradas con el fin de mantener la conducta en las tareas de memoria de trabajo (Kesner, 2000), la cual puede depender del hipocampo y utilizar por tanto el retén episódico en la memoria de trabajo, (Castner & Goldman-Rakic, 2003).

De tal manera que el sistema cerebral involucrado en la memoria de trabajo en los modelos de roedores puede diferir de la de primates y humanos en función del grado en el cual el hipocampo es reclutado para la tarea (Castner & Goldman-Rakic, 2003). Debido a que lesiones en el hipocampo, en roedores neonatos, inducen la misma deficiencia en la memoria de trabajo que lesiones en la corteza

prefrontal medial, pudiera considerarse que en roedores el hipocampo es crucial para ejecutar tareas de memoria de trabajo. No obstante, se ha demostrado que animales adultos con lesiones en el hipocampo ventral, no muestran deficiencias en la ejecución de tareas de memoria de trabajo espacial, lo cual sugiere que el hipocampo en sí mismo no es necesario para ejecutar esa clase memoria, más allá de lo que es necesario en humanos y grandes primates (Lipska, Aultman, Verma, Weinberger & Moghaddam, 2002).

Si bien es claro que evolutivamente los seres humanos tienen funciones ejecutivas más elevadas que el resto de los animales, no cabe duda de que estos últimos también tienen funciones ejecutivas y son capaces de realizar actividades específicas dirigidas a metas propias de las exigencias de su entorno, esto implica la capacidad de usar la operación correcta en el momento correcto, por lo cual se debe ser capaz de ignorar los estímulos irrelevantes del ambiente y focalizar la atención y tomar una decisión oportuna y adecuada.

Por lo que se puede considerar a la memoria de trabajo, tanto en humanos y animales, como un sistema de capacidad limitada que permite un almacenamiento temporal y manipulación de la información necesaria para realizar tareas complejas relativas a las necesidades propias de cada especie.

### **Bases neurales de la memoria**

Las investigaciones sobre el papel de las estructuras cerebrales implicadas en el proceso de la memoria se han enfocado en el sistema límbico. El término sistema límbico alude al lóbulo límbico (giro subcalloso, giro del cíngulo, istmo del giro del cíngulo, uncus y formación hipocampal) y a las estructuras conectadas con él, entre ellas los núcleos septales, amígdala, hipotálamo, formación reticular del tallo cerebral y corteza cerebral (Afifi & Bergman, 2006, pp. 421-444).

Entre las funciones más importantes atribuidas al sistema límbico se encuentran la integración de respuestas homeostáticas, conducta emocional, conducta sexual, motivación y memoria (Afifi & Bergman, 2006, pp. 421-444).

## Hipocampo

El hipocampo está formado por dos áreas principales: el cuerno de Amón (CA1, CA2, CA3 y CA4) y el giro dentado. Esta estructura recibe como aferentes las fibras perforantes provenientes de la corteza entorrinal que establecen sinapsis con las células granulares del giro dentado. Los axones de las células granulares se extienden hasta la región CA3, estableciendo sinapsis con dendritas de células piramidales (Okada et al., 2003).

El término formación hipocampal (que ha sido involucrada en los procesos de memoria), se refiere a una región cortical antigua, compuesta del hipocampo, giro dentado y región subicular; en la rata la formación hipocampal está localizada dorsoventral y anteroposteriormente, debido a esto una porción del hipocampo, el hipocampo ventral se encuentra lateral y por debajo de la posición del tálamo (Hendelman, 2000).

La principal aferencia a la formación hipocampal proviene de la corteza entorrinal, (que sirve como una compuerta importante entre la corteza cerebral y el hipocampo), del giro parahipocámpico, y en menor grado de la zona septal. Otras aferencias incluyen las que proceden del hipocampo contralateral, el hipotálamo, amígdala, tálamo, los núcleos de rafe y el área tegmental ventral de Tsai (Afifi & Bergman, 2006, pp. 403-414).

La importante función del hipocampo en la memoria no fue evidente sino hasta fines de la década de 1950, cuando Scoville y Milner describieron la pérdida de la memoria posterior a lobectomías temporales anteriores bilaterales (Hendelman, 2000). Este tipo de investigaciones prueban que la participación del hipocampo es crítica en los procesos de la memoria, ya que la ablación bilateral del hipocampo en el hombre ocasiona pérdida de la memoria reciente (60 segundos) e incapacidad para almacenar hechos recién aprendidos (amnesia anterógrada). Sin embargo, permanece intacta la memoria remota o de largo plazo (Kandel et al., 1997). Además, lobectomías temporales anteriores bilaterales también generan pérdida de la memoria (Hendelman, 2000; Afifi & Bergman, 2006, pp. 403-414).

Diversos estudios en animales evidencian que el hipocampo está involucrado en la formación de un mapa espacial (Hendelman, 2000), de tal manera que es

indispensable para la realización de tareas que involucren orientación en el ambiente, como por ejemplo en un laberinto.

### **Ganglios basales**

Los ganglios basales son un grupo de núcleos interconectados que participan fundamentalmente en funciones motoras, sin embargo, también intervienen en conductas no motoras como la cognición y la emoción; se ha demostrado que las lesiones del circuito prefrontal dorsolateral produce alteraciones cognoscitivas cuando estas requieren de memoria espacial, de tal manera que los ganglios basales participan en la recuperación de la información episódica y semántica para la memoria explícita e implícita que requiere de acciones motoras (Afifi & Bergman, 2006, pp. 275-294).

En términos anatómicos se refiere al caudado, putamen, globo pálido, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, todos ellos localizados de manera topográfica en la base del cerebro. Desde el punto de vista funcional, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico también se incluyen en los ganglios basales (Afifi & Bergman, 2006, pp. 275-294).

La principal estructura de los ganglios basales relacionada con la memoria es el estriado, que se refiere al caudado, putamen y globo pálido (Clark, Boutros & Méndez, 1999; Hendelman, 2000). Esta área tiene una proyección significativa al núcleo dorsomedial del tálamo y por lo tanto hacia la corteza prefrontal (Hendelman, 2000).

### **Amígdala**

Los núcleos amigdalinos semejan la forma de almendras y se localizan en la punta del lóbulo temporal debajo de la corteza del uncus y de manera rostral en relación con el hipocampo y el cuerno inferior del ventrículo lateral. La amígdala abarca una serie de núcleos, entre los más estudiados se encuentran los núcleos corticomediales, central y basolateral; este último se puede dividir a su vez en el núcleo lateral, el basal y los núcleos basales accesorios (Afifi & Bergman, 2006, pp. 421-444).

La amígdala recibe una amplia gama de aferencias exteroceptivas (olfatorias, somatosensoriales, auditivas y visuales) para su integración con estímulos interoceptivos de múltiples áreas autónomas; casi todas las conexiones amigdalinas son recíprocas (Hendelman, 2000).

Las vías eferentes de la amígdala terminan en núcleos que regulan la función endocrina y autónoma, otras se dirigen a la neocorteza. La eferencia de la amígdala se propaga a través de dos vías principales, la estría terminal y la amigdalofugal ventral (Hendelman, 2000).

La funcionalidad de la amígdala alude a su relación con estructuras cerebrales complejas, atribuyéndosele efectos autónomos (cambios en la respuesta cardíaca, respiración, presión arterial y motilidad gástrica), respuestas de orientación (los animales con lesiones amigdalinas muestran una reacción reducida a acontecimientos novedosos en el ambiente visual), conducta emocional y consumo de alimento (las lesiones en el grupo nuclear corticomédial de la amígdala provocan afagia, disminución del tono emocional, miedo, tristeza y agresión, en contraste, las lesiones del grupo nuclear basolateral producen hiperfagia, felicidad y reacciones agradables), expresión facial, reacción de despertar y actividad sexual (la amígdala contiene la densidad más alta de receptores de hormonas sexuales) (Hendelman, 2000).

La estimulación de la amígdala se acompaña de una diversidad de conductas sexuales que incluyen erección, eyaculación, movimientos copulatorios, ovulación y actividad motora (Salamon, Esch, & Stefano, 2005).

La amígdala también está involucrada en la consolidación de la memoria, especialmente en el núcleo basolateral. En experimentos con ratas, en los que las entrenan para tareas de aprendizaje como evitación e inmediatamente después se inyecta una droga en la amígdala se observa deterioro del recuerdo posterior a la tarea (Ferry, Roozendaal & McGaugh, 1999).

Diversas investigaciones han confirmado que la amígdala es una de las estructuras que reciben, en primera instancia, el efecto de las hormonas periféricas (corticoides, adrenalina) liberadas en la sangre como resultado del estrés o fuertes emociones en el momento de la formación de la memoria (Hammond et al., 2006).

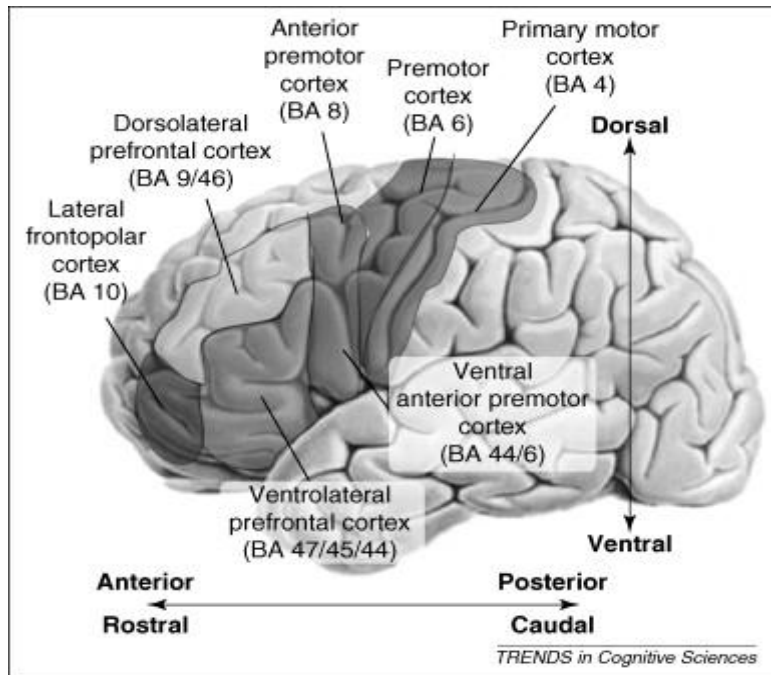


## **Corteza prefrontal**

La corteza prefrontal es el área cortical más desarrollada desde el punto de vista evolutivo, ha sido considerada responsable de las funciones ejecutivas, es decir, el control de los procesos cognoscitivos que son necesarios para la planificación más óptima de secuencias complejas de conducta, incluyendo atención selectiva, resistencia a la interferencia, monitoreo, inhibición conductual, entre otras, tanto en humanos y primates como en roedores (Sullivan & Brake, 2003; Brown & Bowman, 2002; Dalley et al., 2004).

En humanos, numerosos métodos de neuroimagen han demostrado el importante papel de los lóbulos frontales y particularmente la corteza prefrontal en las tareas de funciones ejecutivas, por ejemplo en tomografías por emisión de positrones e imagen de resonancia magnética funcional, utilizando la prueba de torre de Londres, se observó un incremento en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral (Owen, McMillan, Laird & Bullmore, 2005; Jurado & Roselli, 2007).

Anatómicamente la corteza prefrontal de los humanos está situada frente a la corteza motora y premotora (áreas 4 y 6) en el lóbulo frontal, comprende las áreas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 32, 46 y 47, incluyendo a la corteza anterior del cíngulo (regiones 24, 25) de Brodmann (Dalley et al., 2004), e incluye tanto la corteza dorsolateral, orbital y medial (Ongur & Price, 2000) (véase Figura 6).

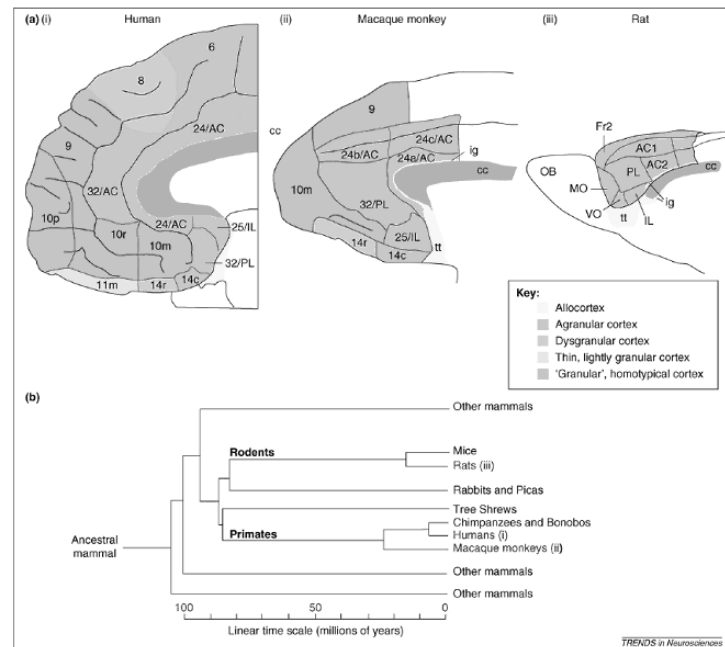


**Figura 6. División de la corteza prefrontal de los humanos. Tomado de Trends in cognitive Science, 2000.**

Con respecto a los roedores, aún en nuestros días existe gran controversia en relación a si estos tienen o no una región cerebral homóloga al humano y los grandes primates que pueda ser llamada corteza prefrontal. Brodmann (1909) consideraba que tan solo el humano y los grandes primates tienen corteza prefrontal, ya que los roedores no cuentan con corteza rostral granular (Citado en Ongur & Price, 2000) (véase Figura 7).

En su tesis publicada en 1995 Preuss concluye que la carencia de corteza prefrontal granular en los roedores es un valioso indicador de que no cuentan con alguna área que puedan ser llamadas prefrontal (Preuss, 1995). Por su parte, Wise (2008) expone que los roedores carecen de muchas áreas frontales importantes, enfatizando en que si bien los roedores y primates tienen áreas cerebrales homólogas estas son las agranulares; de tal manera que para Wise (2008), las áreas prelímbica, infralímbica, agranular insular, agranular orbital y cingulada anterior de los roedores tienen su homólogo en las áreas de la corteza agranular de los primates (Wise, 2008) (véase Figura 7). No obstante, él mismo se cuestiona, cómo es que los roedores pueden realizar funciones, como la planeación, inhibición y memoria de

trabajo, sin una corteza prefrontal granular, aceptando que la corteza agranular de los pequeños mamíferos tiene conectividad similar a la granular de los grandes primates, lo cual puede ser responsable de dicha capacidad.



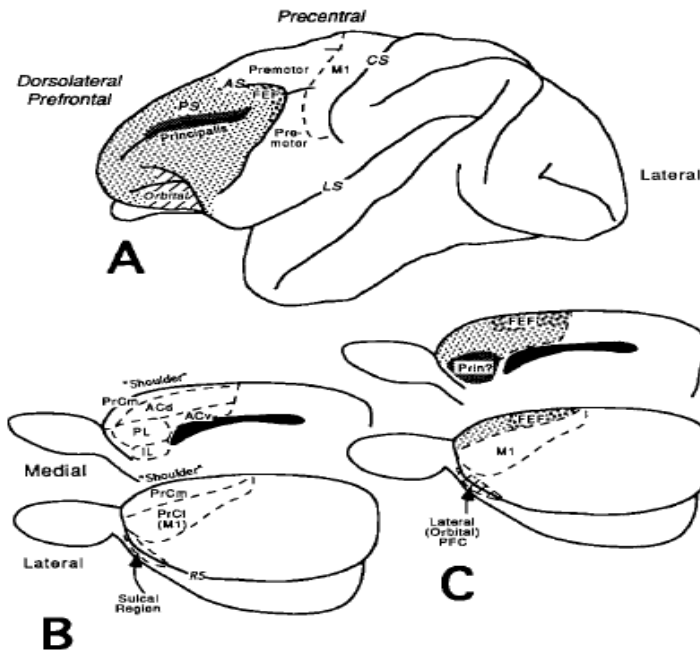
**Figura 7. a) Mapa arquitectónico de la corteza frontal medial. (i) corteza en humanos, (ii) corteza en primates, (iii) corteza en ratas. Abreviaturas: a= agranular; AON= núcleo olfatorio anterior; Fr2= área frontal secundaria; I=ínsula; LO= área lateral orbital; M1= área motora primaria; Par= corteza parietal; Pir= corteza piriforme; L= lateral; m= medial; o= orbital; r= rostral; c= caudal; i= inferior; p= posterior; s=sulcal; v= ventral; AC= área cingulada anterior; CC= cuerpo calloso; IL= Corteza infralímbica; MO= área medial orbital; PL= Corteza prelímbica; VO= área orbital ventral.**

**b) Indicación simplificada del tiempo divergente entre los tres grupos. Tomado de Wise, 2008.**

Así como retractores, también hay fuertes defensores de la existencia de corteza prefrontal en los roedores, ya que no se debe dejar de lado, que muchos de los conocimientos que hoy en día se tiene de la corteza prefrontal sobre todo citoarquitectónicos, se deben a trabajos experimentales con ratas (Castner & Goldman-Rakic, 2003).

Rose y Woolsey en 1948 propusieron que las áreas equivalentes entre humanos y mamíferos no humanos, pueden ser reconocidas en base a sus

conexiones similares (véase Figura 8), de tal manera que con base en su conectividad, la corteza prefrontal es definida como la principal área de proyección cortical del núcleo mediodorsal del tálamo (Uylings, Groenewegen & Kolb, 2003; Ongur & Price, 2000; Kolb, 2003; Fuster, 2008).



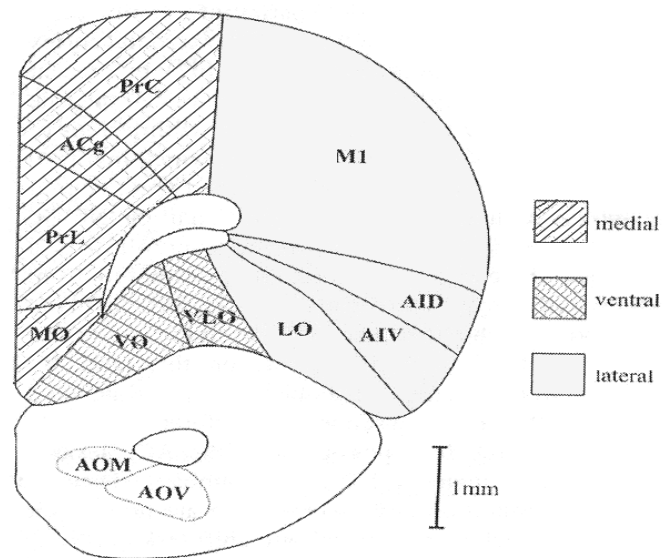
**Figura 8. Homología de la corteza prefrontal medial de la rata y dorsolateral de los primates, propuesta por Rose-Woolsey y Akert. Principal división de la corteza frontal de los primates incluida la región motora precentral (sin puntos), la corteza prefrontal dorsolateral punteada y la corteza prefrontal orbital con líneas. La división arquitectónica de la corteza frontal de la rata de acuerdo con el modelo propuesto por Rose-Woolsey. Tomado de Preuss, 1995.**

Basado en esta definición, entonces la corteza prefrontal medial de la rata puede ser homóloga a la corteza dorsolateral del humano y los grandes primates (Uylings et al., 2003; Ongur & Price, 2000, Kolb, 2003).

Como se aprecia, no toda la corteza prefrontal de los roedores es homóloga a la del humano y los grandes primates, la corteza prefrontal de la rata no es una estructura homogénea, sino que está compuesta de varias subregiones que probablemente sean funcionalmente distintas (Kolb, 1990, pp. 21-33), su áreas han sido definidas de acuerdo con criterios citoarquitectónicos y se ha dividido en cinco

regiones: área cingulada anterior o prelímbica (Cg1, Cg2, Cg3) que constituyen el área prefrontal medial, infralímbica (IL), área orbital (OL, OVL, OV, OM), insular agranular (IAV, IAD) y una pequeña porción de la neocorteza frontal (Fr2) que probablemente sea equivalente al campo frontal del ojo de los primates (Kolb, 1990, pp. 21-33).

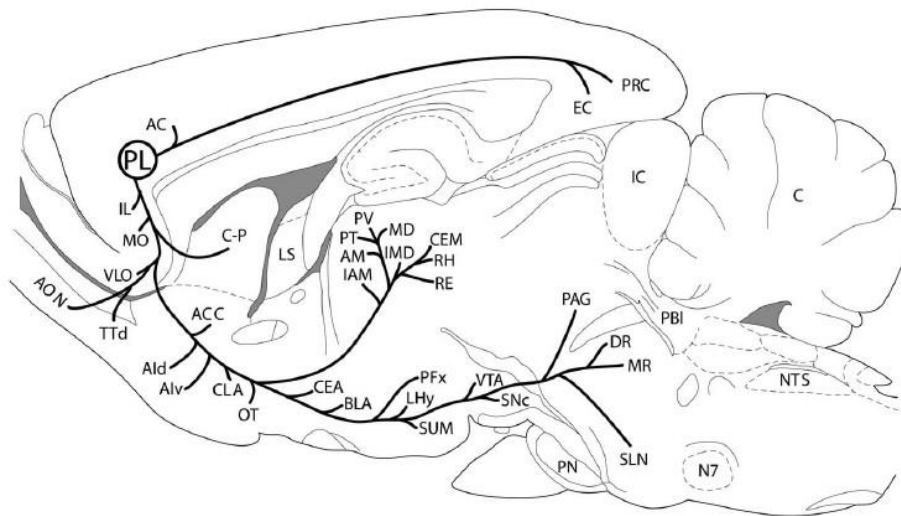
De acuerdo con Dalley et al. (2004), son tres las principales subdivisiones de la corteza prefrontal de las ratas: medial, ventral y lateral (véase Figura 9).



**Fig. 9** Diagrama de la corteza prefrontal de la rata. Corte coronal unilateral, aproximadamente 3.5 mm delante de bregma. Abreviaturas: ACg= corteza cingulada anterior; PrC= corteza precentral; PrL= corteza prelímbica; MO= corteza orbital medial; M1= área motora primaria; AID= corteza insular dorsal agranular; AIV= corteza insular ventral agranular; LO= corteza orbital lateral; VLO= corteza orbital ventrolateral; VO= corteza orbital ventral; AOM= núcleo olfatorio anterior medial; AOV= núcleos olfatorios ventral anterior. Tomado de Dalley et al., 2004.

Hoy en día se conoce que además del núcleo medio dorsal del tálamo (el cual es la principal conexión de la corteza prefrontal medial, debido a que estas conexiones son importantes para diferenciación y especialización cortical) (Uylings et al., 2003), otros núcleos talámicos como el intralaminar, núcleo de la línea media, núcleo medial anterior y la parte rostral del complejo ventral proyectan también hacia la corteza prefrontal medial (Uylings et al., 2003).

Otra importante conexión de la corteza prefrontal medial es con los ganglios basales, principalmente con el estriado a través de relevos con el tálamo. Un subconjunto particular de núcleos talámicos son un vínculo esencial entre el globo pálido y sustancia negra que son las estructuras eferentes de los ganglios basales y la corteza prefrontal (Uylings et al., 2003) (véase Figura 10).



**Figura 10. Esquema de una sección sagital de los principales sitios de proyección del área prelímbica (corteza prefrontal medial). Abreviaturas: AA= área anterior de la amígdala; AHN= núcleo anterior del hipotálamo; Al d.v.= corteza insular agranular, división ventral y dorsal; AM= núcleo anteromedial del tálamo; AON= núcleo olfatorio anterior, BMA= núcleo basomedial de la amígdala; C= cerebelo; CEM= núcleo central medial del tálamo; CLA= clastrum; COA= núcleo cortical de la amígdala; C-P= caudado y putamen; DBh= núcleo de la banda diagonal horizontal; DMH= núcleo dorsomedial del hipotálamo; DR= núcleos del rafe dorsal; EN= núcleo endopiriforme; IAM= núcleo interanteromedial del tálamo; IC= colículos inferiores; MD= núcleo mediodorsal del tálamo; IP= núcleo interpeduncular; LHy= área hipotalámica lateral; LPO= área preóptica lateral; LS= núcleo septal lateral; MEA= núcleo medial de la amígdala; MO= corteza medial orbital; MPO= área preóptica medial; MR= núcleos medianos del rafe; N7= núcleos faciales; OT= tubérculo olfatorio; PBM,l= núcleo parabrásial división medial y lateral; PFX= región perifornical del hipotálamo; PN= núcleo del puente; PRC= corteza perineal; RH= núcleos romboides del tálamo; SI= sustancia innomiata; SLN= núcleo supralemiscal (B9); núcleos supramamilares; TTd; tectá taenia en su parte dorsal; VLO= corteza orbital ventrolateral; VO= corteza ventral orbital. Tomado de Vertes, 2006.**

Actualmente son aceptados cinco principales criterios para establecer homologías entre la corteza prefrontal de las diferentes especies, (Uylings et al., 2003):

- 1) desarrollo embriológico
- 2) características citoarquitectónicas

3) propiedades funcionales

4) presencia y distribución específica de las diferentes sustancias neuroactivas y receptores a neurotransmisores

5) los patrones de conexión específicos y la densidad relativa de esas conexiones.

De los principales argumentos que avalan la homología de la corteza prefrontal medial de los roedores con la dorsolateral del humano, el más importante de ellos, como ya se ha mencionado, es la conectividad, es decir, las proyecciones del núcleo medio dorsal del tálamo, que a su vez recibe prominentes proyecciones dopaminérgicas y al lesionarlo causa deficiencias comparables en la memoria de trabajo espacial (Wise, 2008).

## CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL Y MEMORIA

Desde 1970 los científicos han especulado que la corteza prefrontal juega un papel central en la memoria de trabajo (Beardsley, 1997; Kesner, 2000). Experimentos usando técnicas de tomografía por emisión de positrones (TEP) e imagen por resonancia magnética funcional (RMf) en primates y humanos con lesiones cerebrales, demuestran que la corteza prefrontal permanece activa mientras la información es relevante para una tarea determinada (Beardsley, 1997; Kesner, 2000). De igual forma, estudios realizados con primates sanos, con electrodos en la corteza prefrontal, en los que registraron tareas que implicaban retraso, indicaron que esta corteza se activa durante el periodo de retraso de dicha prueba, lo que sugiere una importante participación en los procesos de memoria (Goldman-Rakic, 1999).

Así mismo se ha reportado que la corteza prefrontal muestra mayor activación cuando la conducta implica novedad, incertidumbre o ambigüedad, de igual forma se activa durante intervalos de memoria a corto plazo o memoria de trabajo (Uylings et al., 2003), esta activación desaparece o se debilita cuando la acción llega a ser automática, la acción entonces es integrada en estructuras cerebrales subcorticales (Fuster, 1998, pp. 7 -44).

Sin embargo, el papel de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo se puso de manifiesto tiempo atrás, en una serie de experimentos con monos, realizados por Jacobsen (1936), en los cuales lesionaron la corteza prefrontal dorsolateral y observaron que los monos presentaban severas dificultades para aprender y ejecutar tareas que implicaran retraso (citado en Fuster, 1998, pp. 7 -44).

Así mismo estudios experimentales en ratas han probado que lesiones en la corteza prefrontal medial producen severas deficiencias en la adquisición y retención de tareas de memoria de trabajo, así como respuestas tardías ante dichas tareas (Kolb, 1974, citado en Kolb, 1990, pp. 21-33). Por lo cual Kolb (1990) ha sugerido que dicho tipo de lesiones interfieren con algún tipo de procesos de memoria que normalmente funcionan para sostener la información sensorial “en línea” por algún intervalo temporal hasta que la conducta es producida o la decisión tomada.



En otro experimento, Kolb (1990) lesionó la corteza prefrontal de las ratas, mostrando que la corteza prefrontal medial es requerida para varias respuestas conductuales que deban ser realizadas de forma secuencial.

Por su parte Delatour y Guisquet-Verrier (1999) lesionaron la corteza prelímbica e infralímbica de ratas, dando evidencia de la participación de estas regiones en la memoria de trabajo para información espacial, ya que observaron que cuando estas regiones son lesionadas, se presenta una alteración significativa en tareas que implican retraso o alternancia. Por tanto, estos resultados indican que las cortezas prelímbica e infralímbica juegan un papel importante en la memoria de trabajo para objetivos visuales y su localización espacial, así como en modelos de tareas de alternancia espacial con retraso, involucrados en localización espacial (Kesner, 2000).

Granon y Vidal (1994) examinaron los efectos de lesiones en la corteza prelímbica de las ratas, sobre la adquisición y retención de información en tareas de igualación (“matching”) y no igualación (“no-matching”); ambas tareas involucraban un componente de memoria de referencia y uno de memoria de trabajo, pero solamente la memoria de trabajo fue dañada durante la lesión; se observó que en ambas tareas se presentaban deficiencias en el entrenamiento postoperacional, sin embargo, en entrenamiento preoperacional las deficiencias fueron más importantes en las tareas de igualación; además, se observó un efecto de interferencia entre procesos sucesivos en las tareas de no igualación, a diferencia de las de igualación a la muestra. La perseveración se observó solamente en las tareas de igualación. Estos resultados sugieren que las lesiones en la corteza prefrontal medial, particularmente en el área prelímbica, causan un incremento de la susceptibilidad para interferir y alterar los procesos complejos, tales como aquellos involucrados en los mecanismos de selección de una respuesta, por lo tanto se inducen deficiencias en la memoria de trabajo (Granon & Vidal, 1994).

Por su parte Delatour y Guisquet-Verrier (2000) observaron que al lesionar la corteza prelímbica e infralímbica de ratas y evaluar en una tarea de selección (presionar una palanca en seguida de un estímulo luminoso o auditivo para obtener comida), no se mostraron deficiencias en la resolución de la tarea, mientras que en

una prueba de secuencias que consistía en una tarea de alternancia y retraso espacial (seleccionar izquierdo o derecho), mostraron marcadas deficiencias en la adquisición del aprendizaje.

Del mismo modo, Izaki, Maruki, Hori y Nomura (2001) encontraron que inactivando a la corteza prefrontal medial de la rata, con micro inyecciones de muscimol (agonista Gabaérgico), se observaban deficiencias en la memoria de trabajo espacial.

Así, se ha establecido la participación de la corteza prefrontal medial (prelímica) en la organización de la memoria de trabajo espacial.

Al estudiar a la memoria de trabajo en animales, se utilizan diferentes modelos tales como tareas espaciales de respuesta retrasada (Spatial delayed response task), esta es la tarea de memoria de trabajo más clásica en animales. La rata es probada a seleccionar entre dos estímulos localizados de manera espacial, seguido de los cuales se presenta un retraso, durante el retraso la rata debe mantener la información sobre la localización espacial del estímulo presentado con el objetivo de responder adecuadamente una vez que haya pasado el retraso, ahora bien, estas tareas de retraso pueden ser igualando a la muestra (delayed match to sample), en el cual la rata después del retraso debe elegir el estímulo seleccionado previamente, o bien sin igualación de la muestra (delayed not match to sample) en el cual la rata después del retraso debe elegir un estímulo diferente al elegido en la muestra (Granon, & Vidal, 1994, Castner & Goldman-Rakic, 2003).

Estas tareas se realizan en diferentes clases de laberintos, entre los más utilizados se encuentra el laberinto T, el cual tiene forma de una "T" en este laberinto generalmente la rata comienza en la base de la "T" y diferentes recompensas se colocan en uno o ambos brazos del laberinto con el fin de que la rata recorra el pasillo del laberinto y seleccione entre ambos brazos, otro laberinto muy similar es el laberinto Y en cual tiene forma de una "Y" y a diferencia del laberinto "T" la rata comienza la tarea en cualquiera de los brazos; un tipo de laberinto muy utilizado en memoria de trabajo, de mayor complejidad, es el laberinto radial, el cual tiene una plataforma céntrica de la cual se desprenden un determinado número de brazos, que pueden ser desde 8, 12 o 16 brazos, en este laberinto se colocan reforzadores al

final de cada brazo, se coloca la rata en la plataforma central, la rata entra a cada brazo y obtiene la recompensa, para completar satisfactoriamente la tarea la rata debe entrar solo una vez a cada brazo, o según las reglas propias de cada investigación, la rata debe recordar en que brazo estuvo previamente. Independientemente de que laberinto se utiliza, son necesarios diferentes clases de reforzadores con el fin de motivar a la rata a aprender la tarea deseada, entre los más utilizados se encuentran comida, agua y choques eléctricos.

Un estudio realizado por Crawford et al. (1993), en el cual se examinaron los artículos publicados entre 1983-1992, usando sujetos no humanos, en la revista "Journal of the Experimental Analysis of Behavior", reveló que el 85% de los 419 artículos usaba en sus experimentos comida como reforzador, 16% utilizaba agua como reforzador, mientras sólo un artículo involucraba reforzadores sexuales.

El presente trabajo de investigación utiliza como reforzador, la recompensa copulatoria (intromisión y eyaculación) con ratas hembra receptivas, debido a esto, es importante conocer qué es la conducta sexual y cómo se manifiesta en la rata macho.

## CONDUCTA SEXUAL

Se entiende como conducta a las acciones que un individuo realiza para adaptarse a su entorno y alcanzar objetivos.

La conducta sexual es una conducta motivada tanto por factores internos como externos, dirigida hacia una meta específica en la que los individuos despliegan una serie de patrones de conducta con el fin de atraer a una potencial pareja sexual (Hernández-González & Prieto- Beracoechea, 2002). Todo el gasto de energía que un individuo realiza con el fin de tener acceso a una potencial pareja y por tanto a la cópula, es lo que se ha denominado motivación sexual (Hernández-González, et al., 2002).

La conducta sexual tiene bases fisiológicas y socioambientales en cada especie; las hormonas, el sistema nervioso central y las estructuras periféricas interactúan para regular la conducta sexual (Hull, 2006), mientras que por otra parte, también se ha descrito que la conducta sexual que se despliega es aprendida; la mayoría de las especies viven en grupos sociales de diferente tamaño y complejidad. Dentro de los grupos, los individuos a menudo tienen papeles multifacéticos de acuerdo con su edad, sexo, estatus, habilidades sociales y personalidad.

Los mamíferos en edad reproductiva buscan parejas sexuales con las cuales garantizar la supervivencia de la especie, utilizando para ello un determinado patrón de conducta que guarda similitudes pero también grandes diferencias entre las especies; sin embargo, los estudiosos de la conducta reproductiva postulan que la conducta sexual no tiene como único objetivo la reproducción, sino que es en sí misma una conducta recompensante, es decir, la búsqueda del placer por el placer mismo. Esta teoría, en el hombre, es apoyada por la gran cantidad de métodos anticonceptivos que se han desarrollado para poder desligar a la conducta sexual de la conducta reproductiva (González-Pimentel & Hernández-González, 2002).

Craig (1917) consideraba que la conducta manifiesta de los animales adultos, tanto la conducta encaminada a objetivos instintivos (conducta sexual), como aquellos de impulsos más sofisticados, ocurren en series y ciclos, que dividió en dos grandes fases, la fase apetitiva y la fase consumatoria.

Craig define a la conducta apetitiva observable, como un estado de agitación, el cual continúa hasta que el estímulo apetitivo desaparece.

Cuando el estímulo apetitivo permanece constante, este genera una reacción consumatoria, después de la cual la conducta apetitiva cesa y se continúa por un estado de relativa tranquilidad o descanso, considerado un estado de satisfacción.

Así pues, en la conducta sexual, estas fases pueden ser descritas de la siguiente manera: el macho percibe el estímulo apetitivo, la potencial pareja, en este momento su conducta se observa agitada, despliega una serie de acciones para llamar su atención, la fase apetitiva incluye en parte una preparación para la acción, si la hembra se presenta receptiva, se encuentra constante y a su alcance, entonces el macho despliega la conducta consumatoria, la cópula, la cual es siempre innata, después de la fase consumatoria la pareja pierde su fuerza de estímulo apetitivo, el macho pierde la motivación ante la hembra y se observa entonces que el macho ha conseguido su objetivo, por lo que encamina su conducta hacia otros estímulos más novedosos.

La conducta apetitiva en los seres humanos podría corresponder al impulso sexual, que en el ser humano se refiere a toda las acciones que se realizan previamente a la cópula, con el fin de obtenerla.

Esta fase comprende la seducción, desde que el individuo se siente atraído por los estímulos provenientes de la potencial pareja. En el ser humano, el sentido más desarrollado es la vista, una vez establecido el contacto, existe una gran variedad de rituales (caricias, galanteo, enamoramiento, que es diverso, pudiendo ser, por ejemplo, invitaciones a comer, bailar, ir al cine, obsequios, poemas y un sin fin de estrategias de conquista).

La fase consumatoria o fase de ejecución, se refiere a la realización de respuestas motoras para obtener la cópula, el ser humano no tiene una fase consumatoria estandarizada, sino que desarrolla una amplia gama de posiciones durante el coito (Guevara & Hernández, 2006).

El ser humano tiene una conducta sexual por demás compleja, de la que los investigadores saben aún muy poco; es por ello que para estudiar la conducta

sexual humana la mayoría de las veces los investigadores deben estudiar modelos animales que permiten una adecuada aproximación.

### **Conducta sexual en la rata macho**

A diferencia del ser humano, en la mayor parte de los mamíferos la conducta sexual ocurre en estaciones determinadas del año y está gobernada por secreciones endocrinas.

Los machos, por lo general, son capaces de mantener conducta sexual en cualquier momento. Algunos animales, como la vaca, tienen varios periodos receptivos al año, mientras que las ratas y ratones tienen periodos receptivos cada cinco días.

En las ratas, la conducta sexual también se ha dividido para su estudio en dos grandes fases, la fase apetitiva que corresponde, como en los seres humanos, al cortejo. El macho despliega una gran variedad de conductas que lo llevarán a establecer contacto con la hembra y por lo tanto obtener la cópula. Durante esta fase la rata macho muestra conductas como la búsqueda y exploración del cuerpo de la hembra, la lucha por territorio, el exhibicionismo o el abastecimiento de alimentos a la hembra (González-Pimentel, et al., 2002).

En la hembra se observan pequeños saltos rápidos con las cuatro patas a la vez, carreras cortas y rápidas delante del macho, movimientos rítmicos de las orejas, así como aproximaciones y huidas del macho.

La fase consumatoria es el periodo de ejecución sexual en sí mismo. En la rata macho esta conducta es estereotipada e incluye tres actos motores gruesos característicos: la monta, la intromisión y eyaculación.

## **MOTIVACIÓN SEXUAL COMO INCENTIVO RECOMPENSANTE**

La motivación se entiende como la fuerza que impulsa al individuo a la acción y al gasto de energía (trabajo) para obtener las metas determinadas, de tal manera que la motivación sexual se refiere a aquellos impulsos que permiten que un animal busque contacto sexual con otro animal (Hernández-González, 2002).

La conducta sexual es considerada una conducta motivada ya que persigue una meta voluntaria, que no es sólo producto de estímulos internos, sino que es una combinación de estímulos externos e internos, que se reflejan en conductas motoras complejas dirigidas a conseguir el objetivo propuesto. Generalmente se observa un incremento en el alertamiento, los individuos dirigen la atención hacia la meta específica y organizan su conducta en una serie de patrones, de tal manera que no se pierda el objetivo meta. Debido a su calidad de conductas voluntarias son anticipatorias, ya que el individuo establece una serie de estrategias para alcanzarlas, por lo que implica aspectos cognoscitivos asociados al aprendizaje y a la planeación (Hernández-González, et al., 2002).

Como es sabido, todos los mamíferos tienen la capacidad de aprender tareas complejas bajo varios programas de reforzamiento (Uylings et al., 2003), y si se considera que cada especie tiene un repertorio conductual único, de acuerdo a sus necesidades de desarrollo, entonces el estímulo externo que se utilice debe ser de acuerdo a las necesidades propias de cada especie. No obstante, hay ciertos estímulos “poderosos” que resultan eficaces para las diferentes especies de mamíferos, por ejemplo la ingesta, la bebida y la conducta sexual.

La conducta sexual se diferencia de la ingesta y la bebida, principalmente por no estar enteramente guiada por aspectos fisiológicos, sino que implica factores socioambientales y de oportunidad no tan específicos.

Cualquier conducta dirigida a metas, cuenta con el poder atribuido al valor emocional del estímulo inicialmente neutro y la acción, esto ocurre cuando las secuencias estímulo-acción son seguidas consistentemente por reforzadores positivos o negativos (Mulder, Nordquist, Orgut & Pennartz, 2003).

Una vez que el estímulo incentivo ha ganado cierto valor, puede actuar como un poderoso director de la conducta, sin embargo debe existir una relación entre la respuesta y el reforzador (Mulder et al., 2003).

De tal manera que la recompensa desempeña un papel muy importante en el proceso que dirige a un individuo a formar preferencias nuevas, y la conducta sexual puede ser por sí misma una recompensa significativa, la cual puede entenderse como un cambio fisiológico y subjetivo positivo, excitante o calmante, perceptible por el individuo (Coria-Ávila, Pfaus, Miquel, Pacheco & Manzo, 2008).

Cuando la recompensa es de carácter sexual, es muy probable que se lleve a cabo el aprendizaje y por lo tanto el individuo module sus preferencias (Coria-Ávila et al., 2008).

Moss (1924) obtuvo la primera evidencia clara de que el sexo puede llegar a ser mayor incentivo que la comida o bebida, el mostró que las ratas macho eran capaces de atravesar una malla electrificada a fin de copular con una hembra receptiva. Moss propone que el comportamiento persistente de acercamiento del macho es activado por estímulos de la hembra, de tal manera que la hembra es considerada un reforzador altamente efectivo (citado en Ágmo, 1999).

Otros estudios han confirmado el hecho de que el sexo es un reforzador eficiente Beach y Jordan (1956, citado en Ágmo, 1999); Hernández-González et al., 2007; Tenk et al., 2009), mostraron que las ratas macho logran el aprendizaje cuando tienen como reforzador a una hembra receptiva, de tal manera que la conducta sexual puede ser usada para reforzar otras respuestas, como presionar una palanca o, como es el caso de esta investigación, recorrer un laberinto.

### **Bases neurales de la motivación sexual**

Las conductas motivadas involucran principalmente circuitos neuronales del cerebro anterior, el hipotálamo y el sistema límbico, a los cuales se les atribuye el control de las emociones y la motivación (Hernández-González, 2002).

El núcleo accumbens, el área tegmental ventral, la corteza prefrontal, la amígdala y el hipotálamo son los núcleos o áreas cerebrales más importantes de este circuito (véase Figura 11); el núcleo accumbens es el centro crítico de la



iniciación y del mantenimiento del refuerzo de la conducta motivada, compuesto por un grupo de neuronas del encéfalo, localizadas en el lugar donde el núcleo caudado y la porción anterior del putamen confluyen lateralmente dispuestos con respecto al septum pellucidum (Hendelman, 2000). Se puede dividir en dos áreas, la zona central y la corteza. Estas áreas tienen diferente morfología y función. Se piensa que este núcleo tiene un papel importante en la recompensa, castigo, placer, adicción y miedo (Schwienbacher, Markus, Richardson & Schnitzler, 2004); este núcleo también integra ciertos aspectos cognoscitivos con componentes emocionales (Hendelman, 2000).

Por otra parte, el área tegmental ventral se localiza en el tallo cerebral, y está compuesta de neuronas dopaminérgicas y GABAérgicas; las aferencias de estas neuronas ascienden al núcleo accumbens, a la corteza prefrontal, constituyendo lo que se denomina como vía de recompensa cerebral mesoaccumbens. Esta vía está presente en todos los mamíferos y modula conductas aprendidas principalmente para la sobrevivencia y la reproducción (Hendelman, 2000).

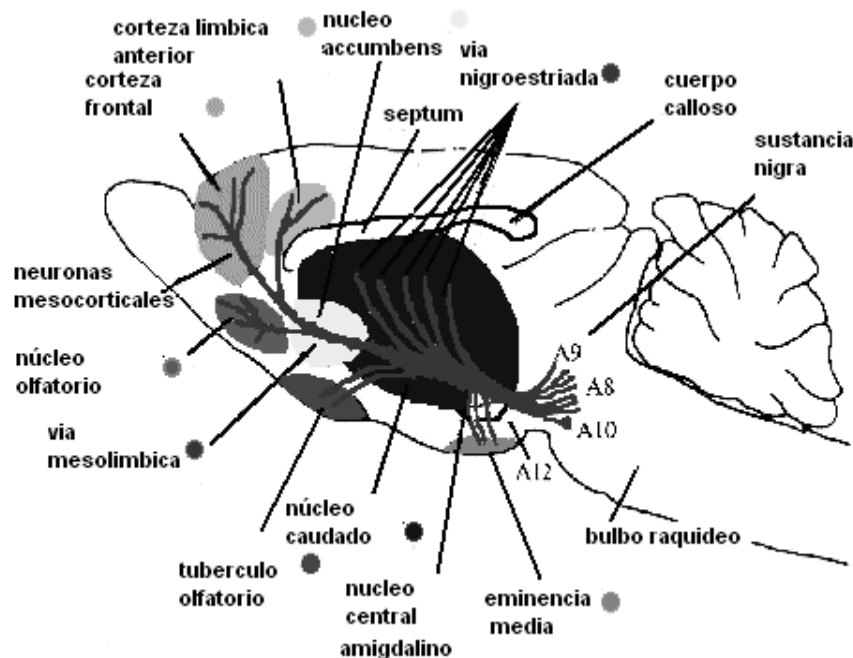


Figura 11. Esquema del cerebro de una rata, circuito mesocorticolímbico (Adaptado de [www.flyfishingdevon.co.uk/.../depression.htm](http://www.flyfishingdevon.co.uk/.../depression.htm)).

### **Papel de la corteza prefrontal en la motivación**

Existen varios trabajos en los cuales se ha sugerido que la corteza prefrontal juega un papel importante en la modulación de las conductas motivadas, como la conducta sexual. Esta requiere de la coordinación de respuestas motoras complejas tanto autónomas como endocrinas, y además de la generación de un estado de alerta asociado a la motivación sexual (Hernández-González, 2002). El estado de alerta es definido como un incremento en el estado general de actividad en el sistema nervioso central, caracterizado por aumentos en la actividad locomotora, en la sensibilidad sensorial y en la emocionalidad. El estado de alerta está íntimamente relacionado con la motivación ya que sería difícil imaginarse a esta última sin implicaciones motoras.

Por otro lado, la corteza prefrontal medial está involucrada en los mecanismos relacionados con la recompensa, tanto en humanos como en roedores, ya que es parte del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, por lo cual recibe importantes aportaciones dopaminérgicas del área tegmental ventral así como vía tálamo mediodorsal, también tiene aferencias de otras estructuras subcorticales como los ganglios basales; sucesivamente éstas se proyectan recíprocamente al área tegmental ventral y al núcleo accumbens, los cuales son generalmente considerados como los principales componentes del sistema de recompensa (Tzschentke, 2000).

La evidencia de que la corteza prefrontal medial participa en el sistema de recompensa se origina de tres tipos principales de estudios: preferencias condicionadas de lugar, autoestimulación intracraneal y autoadministración de drogas (Tzschentke, 2000).

## ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA

El Electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad generada por los núcleos neuronales cerebrales, se le puede definir como variaciones de voltaje en un rango de amplitud desde  $-100 \mu\text{V}$  hasta  $+100\mu\text{V}$  y en frecuencia de 0.5 Hz hasta 40 Hz.

El EEG provee una medida indirecta de la función cerebral antes estímulos sensoriales, estados emocionales o conductuales, variaciones hormonales o farmacológicas, de tal manera que los ritmos del EEG varían según se modifiquen cada uno de estos estados.

Desde un polígrafo se registra la actividad global de las neuronas en una pequeña área cerebral localizada bajo el electrodo, que es el contacto eléctrico entre las terminales de entrada del polígrafo y el tejido cerebral, existen varias clases de electrodos, en un implante de electrodos se utilizan mínimo tres, una referencia, un tierra y un vivo o fuente. Una propiedad básica de cualquier electrodo es la existencia de la unión metal y líquido en la conexión eléctrica entre el tejido y el aparato, que origina un potencial eléctrico estable en la conexión entre el tejido y el polígrafo.

Un sistema EEG está equipado con un número determinado de canales de registro de 8, 16, 21 o más y se denomina cuantitativo cuando se realiza una digitalización de la señal análoga tradicional, en una computadora.

En el EEG generalmente se manejan 4 bandas:

Delta (1.5-3.5 Hz) es una oscilación de ondas lentas que predomina en la última fase del sueño lento. Se han descrito dos tipos de ondas delta, una generada en la corteza cerebral y otras generadas en el tálamo.

Theta (3.5-7.5 Hz) es una oscilación rítmica lenta que se relaciona con el procesamiento sensorial y el control de diferentes tipos de movimientos en roedores, las ondas theta se han registrado en el hipocampo, corteza entorrinal y áreas cingulares.

Alfa (7.5-12.5 Hz) las cuales son ondas rítmicas que se observan en condición de vigilia en reposo, aumenta cuando se generan estímulos principalmente visuales que exigen la atención.

Beta (12.5-30.0 Hz) se registra principalmente en la corteza frontal.

Gamma (30.0-50.0 Hz) oscilaciones rápidas que se presentan ante el aumento atencional de los sistemas sensoriales, se asocian a funciones motoras elevadas, se presentan espontáneamente en el tálamo y durante la actividad celular en la corteza cerebral, no solo durante la vigilia sino también durante el sueño de ondas lentas.

Cuando se realiza un análisis de banda ancha del EEG, se define la Potencia Absoluta (PA) de una banda como el área comprendida entre la curva del espectro de potencia y el eje de las X en el rango de frecuencias de la banda en cuestión, así como la Potencia Relativa (PR) es una medida porcentual. La PR en una banda dada es la proporción de PA en esa banda respecto a la PA total.

Por otra parte, también es posible realizar análisis de correlación, que hace referencia a un método estadístico para encontrar posibles relaciones entre variables. Esto con la finalidad de encontrar posibles relaciones funcionales cerebrales ante aspectos cognoscitivos específicos y conductas motivadas (Guevara & Hernández-González, 2006).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de que la corteza prefrontal de los grandes primates difiere de la de los roedores, existen evidencias experimentales que muestran que desde el punto de vista funcional la corteza prefrontal medial de la rata es homóloga a la corteza dorsolateral del humano y los grandes primates.

Las evidencias muestran una participación directa de la corteza prefrontal medial en los procesos ejecutivos, tales como la memoria de trabajo, la cual permite mantener información relevante en un periodo corto de tiempo, que será útil para realizar una determinada tarea de manera inmediata y que implica una toma de decisión, la cual puede extinguirse una vez que la tarea ha concluido.

Se han desarrollado diversos modelos experimentales para evaluar la memoria de trabajo, los cuales han utilizado como principal reforzador comida o bebida, sin embargo, otras clases de estudios experimentales han mostrado que una recompensa sexual puede ser también muy reforzante, de tal manera que en algunos estudios se ha mostrado que las ratas prefieren este tipo de recompensa sobre la comida o la bebida.

En base a lo anterior, y considerando el importante papel que se ha sugerido juega la corteza prefrontal medial en los procesos de memoria y motivo-emocionales de las conductas motivadas, es interesante conocer qué cambios electrofisiológicos ocurren en la corteza prefrontal medial durante la resolución de una prueba de memoria de trabajo espacial con reforzador de carácter sexual.

## **OBJETIVO**

Caracterizar los cambios electroencefalográficos, en potencia absoluta y correlación, de la corteza prefrontal medial prelímbica durante una tarea de memoria de trabajo espacial sexualmente motivada en la rata macho.

### **Objetivos específicos**

- Caracterizar los cambios en la potencia absoluta de las diferentes bandas del EEG durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo espacial con recompensa sexual.
- Caracterizar la correlación interhemisférica, en las diferentes bandas del EEG, durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo espacial con recompensa sexual.

# HIPÓTESIS

Los patrones electroencefalográficos, de potencia y de correlación interhemisférica, cambiarán en relación al aprendizaje y a la realización de una prueba de memoria de trabajo espacial, sexualmente motivada en ratas macho.

## Hipótesis específicas

- La potencia absoluta de las bandas EEG de la corteza prefrontal medial durante la fase de muestra será diferente de aquella obtenida durante la fase en la que se emplea la memoria de trabajo espacial, es decir, la fase de prueba (particularmente durante la toma de decisión).
- El grado de acoplamiento cortical (correlación) aumentará, particularmente durante la toma de decisión, durante la fase de prueba respecto a la fase de muestra, durante la resolución de la tarea sexualmente motivada de ratas macho.

# METODOLOGÍA

## Sujetos

Se utilizaron 32 ratas macho adultas de la cepa Wistar, sexualmente expertas, con una edad promedio de 90-120 días y un peso de 280-380 grs. del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Estas fueron destetadas el día 22 posterior a su nacimiento y se hospedaron en cajas de acrílico transparente bajo condiciones de ciclo invertido de luz-oscuridad (12 horas luz/ 12 horas oscuridad), con una temperatura de 20-25° C aproximadamente, con agua y comida ad-libitum.

Se utilizaron también ratas hembra de la misma cepa tratadas con benzoato de estradiol (0.5 µg) cada tercer día con el fin de mantenerlas receptivas al momento de la interacción sexual requerida con un macho.

## Pruebas de interacción sexual

Los machos fueron sometidos a pruebas de interacción sexual con hembras receptivas y se consideraron sexualmente expertos cuando al menos en dos series copulatorias eyacularon antes de 30 minutos.

### **Procedimiento de cirugía esterotáxica.**

Las ratas fueron anestesiadas mediante una inyección intra-peritoneal de anestésico (pentobarbital sódico, 50 µg/Kg) y después se colocaron en el estereotáxico para realizarles la incisión que permitió visualizar la parte superior anterior del cráneo. En éste se taladraron dos agujeros para introducir los electrodos de manera bilateral, según las coordenadas estereotáxicas en relación a Bregma. Electrodo monopolar de acero inoxidable, aislados en toda su extensión, excepto en la punta, fueron colocados en el área Prelímbica de la corteza prefrontal medial (Cx PrI) bilateralmente, con las siguientes coordenadas esterotáxicas: 3.2 mm anterior a bregma, 0.6 mm lateral a la línea media y 3.2 mm por debajo de la duramadre; la barra incisora estuvo colocada en -3.3 mm, de acuerdo a las coordenadas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1998).

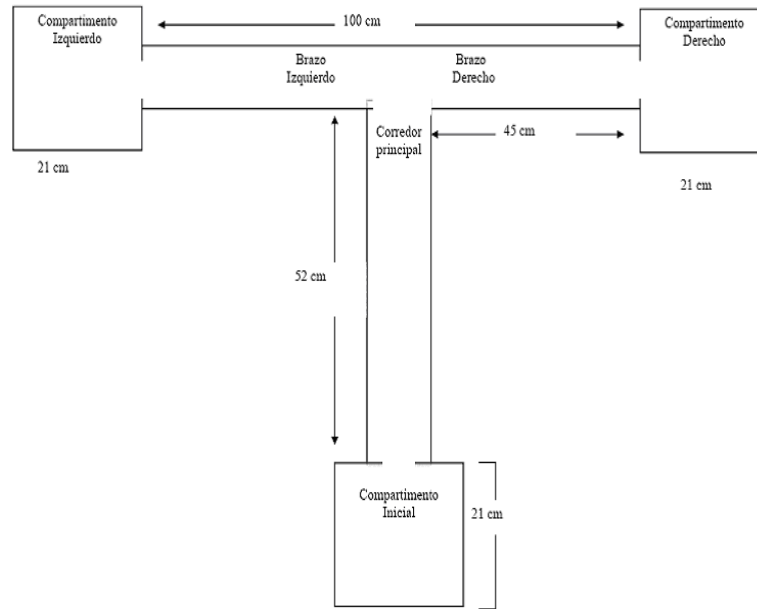


Se colocaron además sobre el hueso más anterior del cráneo un tornillo de acero inoxidable que sirvió como electrodo de referencia y otro más en la parte más posterior que sirvió como tierra. Los electrodos y tornillos fueron soldados a un conector miniatura que se fijó al cráneo con acrílico. Se puso adecuado cuidado en minimizar la incomodidad y posible dolor que pudieran experimentar los animales en la cirugía y procedimiento experimental. Posterior a la cirugía, cada rata macho permaneció hospedada en el bioterio en cajas de acrílico transparente y de forma independiente. Después de un período de recuperación post-quirúrgica de 7 días, cada rata fue sometida a una prueba de interacción sexual con el fin de determinar si la cirugía no afectó la ejecución sexual de la rata macho.

### **Evaluaciones conductuales**

Para evaluar la memoria de trabajo se utilizó un laberinto T, hecho de madera. Este consta de un corredor principal cuyo largo es de 52 cm, unido uno de sus extremos a un compartimiento inicial cerrado por una puerta manualmente removible (forma de guillotina). Este compartimiento es una caja cuadrada con dimensiones de 21 cm por 21 cm, y en el otro extremo del corredor, se ensambla a otro corredor que constituye los dos brazos laterales. Cada brazo tiene una longitud de 45 cm. La altura de las paredes de los corredores es de 10.5 cm. Al final de cada brazo se encuentran dos compartimientos, del mismo tamaño que el inicial, los cuales permanecieron cerrados con puertas de madera removibles. Todo el interior del laberinto incluyendo las paredes de los compartimientos es de color café claro (véase la Figura 12). Durante las pruebas de memoria de trabajo, se colocaron dos hembras receptoras, una en cada caja meta de los brazos del laberinto, con el fin de que el macho buscara el acercamiento a cualquiera de ellas, dependiendo del paradigma experimental.

Además se colocaron señales espaciales en el cuarto de registro, alrededor del laberinto con el fin de que la rata asociara la obtención de la recompensa (una intromisión) con las señales externas al laberinto.



**Fig.12 Esquema representativo del laberinto T, aparato utilizado en este modelo experimental.**

### Técnica de registro y captura de la señal electroencefalográfica

Los cables de los electrodos provenientes del conector implantado se conectaron a los amplificadores de voltaje de un polígrafo Grass modelo 7B (con un rango de frecuencia de 3 hasta 30Hz) cuyas salidas fueron conectadas a un convertidor analógico-digital (CAD) modelo PCL-812 (Advantech Co.), que operó como interfase a una microcomputadora. La señal EEG fue grabada a una frecuencia de muestreo de 512Hz, y se calibró con un pulso de 50 $\mu$ V emitido por preamplificadores del polígrafo; éstos fueron enviados a la computadora como referencia para convertir la señal analógica en  $\mu$ V a información digital. Un tablero controlador con ocho botones interruptores se conectó a la línea de entrada digital del convertidor analógico digital para capturar específicamente señales EEG correspondientes a cada una de las 3 diferentes condiciones conductuales durante las diferentes sesiones de aprendizaje. El dispositivo capturó segmentos con una duración de 2 segundos cada vez que un botón fue presionado. Las grabaciones de señales EEG provenientes de la CPFm fueron capturadas en una relación temporal precisa con la ejecución de las

conductas de interés, con la ayuda de programas de computadora específicos. Dichas señales se almacenaron independientemente en archivos para un posterior análisis.

### Registro EEG durante la sesión de aprendizaje en el laberinto T (memoria de trabajo)

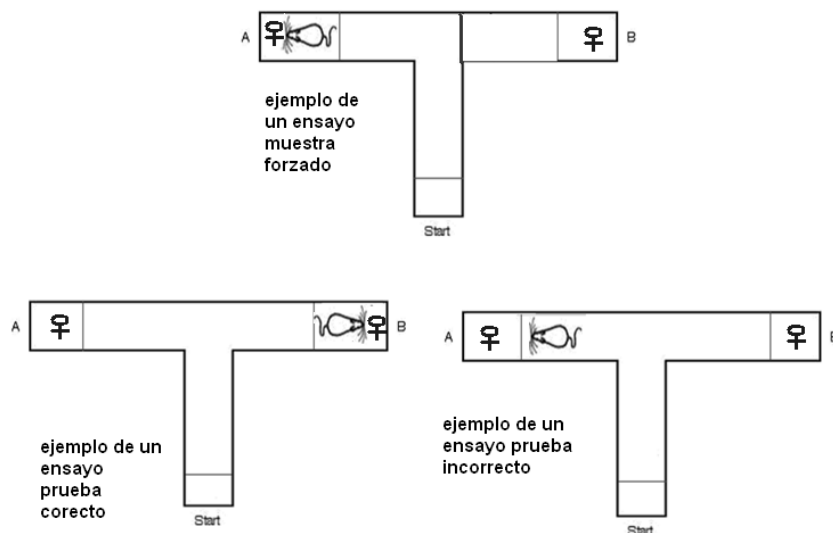
Un día antes del registro se expuso a los animales a un periodo único de habituación al laberinto por 20 minutos, permitiendo que el animal explorara todo el laberinto moviéndose libremente, adaptándose al medio y condiciones del cuarto de registro, el cual se mantuvo semi-iluminado a temperatura de 20-25 °C.

Cada rata macho fue sometida a un paradigma de aprendizaje durante 4 días de registro conductual alternados cada cuatro días. Los días 1 y 2 del registro se consideraron la fase de adquisición del aprendizaje, mientras que los días 3 y 4 se consideraron la fase de mantenimiento del aprendizaje. A su vez, cada día de registro experimental, implicó 4 series copulatorias, cada una de las cuales constó de varias pruebas. Cada prueba consistió a su vez de dos ensayos, un ensayo muestra forzado y un ensayo prueba. El ensayo muestra consistió en dejar salir a la rata de la caja de inicio del laberinto T y se le permitió que recorriera el laberinto siendo forzado a entrar en el brazo que se encontraba abierto, una vez que la rata entró al brazo, se le abrió la puerta de la caja donde se encontraba la hembra y se le permitió que tuviera una intromisión (obtención del refuerzo). Posterior a ello se regresó el macho a la caja de inicio e inmediatamente se abrió la puerta para que recorriera otra vez el laberinto, en lo que se consideró el ensayo prueba, pero ahora con ambos brazos abiertos para que seleccionara a que brazo se iba a dirigir. Después de cada prueba hubo un intervalo interprueba de 15 segundos.

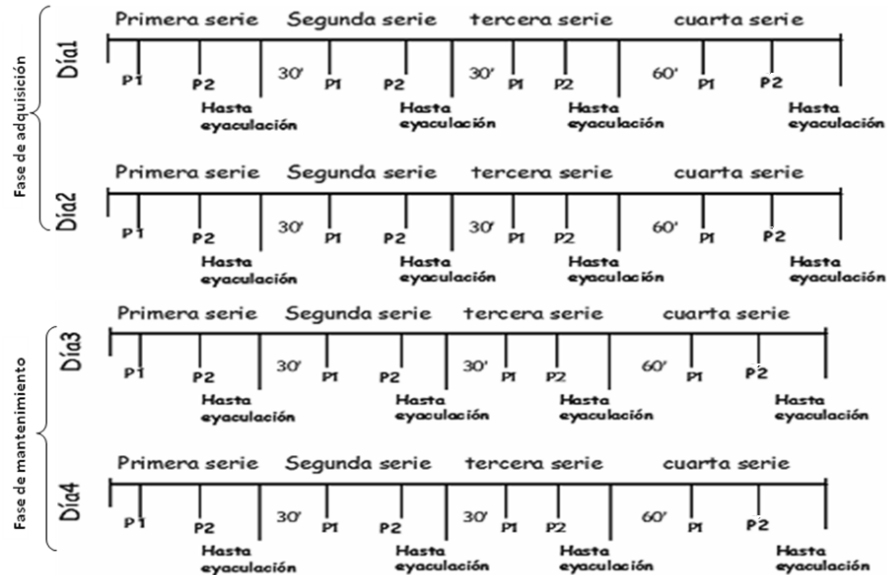
En este paradigma el animal debió aprender que la hembra disponible siempre estaba en el brazo opuesto al que visitó en la fase de muestra (aunque hay hembras receptivas en el extremo de ambos brazos). Si el animal entraba al mismo brazo que en el ensayo de muestra, se consideró como error (no se abrió la puerta y no tuvo acceso a la hembra receptiva); por el contrario, si entró al brazo opuesto al

que visitó en la fase de muestra se consideró como acierto (y se le permitió llevar a cabo una intromisión) (véase la Figura 13).

En este paradigma, el número de pruebas por día continuó indefinidamente hasta que la rata macho lograra eyacular, con lo cual finalizó una serie copulatoria. Se dio un periodo interserie de mínimo 30 minutos, seguido del cual comenzó una nueva serie, hasta completar 4 series copulatorias en un solo día. Entre la tercera y la cuarta serie, el periodo interserie se extendió a 60 minutos, con el fin de lograr que la rata macho se recuperara completamente y fuera capaz de manifestar otra vez motivación sexual para realizar la tarea (véase Figura 14).



**Figura 13. Esquema representativo de una prueba de aprendizaje. En el ensayo muestra forzado la rata entra al brazo que se encuentra abierto y obtiene la recompensa (intromisión con una hembra receptiva). Durante el ensayo prueba ambos brazos permanecen abiertos, se considera ensayo prueba correcto cuando selecciona el brazo opuesto al ensayo muestra, por otro lado, se considera ensayo prueba incorrecto cuando selecciona el mismo brazo que el de la muestra.**



**Figura 14. Sesiones de aprendizaje:** consisten de cuatro series copulatorias diarias, durante cuatro días de registro alternados cada cuatro días. (Los días 1 y 2 se consideran la fase de adquisición, mientras que los días 3 y 4 la fase de mantenimiento). Una serie consiste de un número variable de pruebas (P1, P2...) hasta que la rata macho conseguía eyacular. Cada prueba consistió a su vez de dos ensayos, un ensayo muestra forzado y un ensayo prueba. Después de la eyaculación, se permitió un periodo interserie de 30 minutos; entre la tercera y cuarta serie el periodo interserie fue de 60 minutos.

El registro EEG se efectuó en las siguientes condiciones de la prueba:

- Estado Basal vigilia-quieto: mientras la rata permaneció en la caja de inicio antes del primer ensayo muestra.
- Durante el desplazamiento en el pasillo principal durante los ensayos muestra.
- Durante el desplazamiento en el pasillo principal durante los ensayos prueba.

## VARIABLES

### Dependientes

Conductuales:

- número de aciertos: número de veces que entró al brazo correcto en la fase de prueba.

Electroencefalográficas:

- Potencia absoluta de las diferentes bandas.
- Correlación interhemisférica.

## Independientes

4 días de registro

Tres condiciones: línea basal, fase muestra y fase prueba de todos los días de aprendizaje.

## Análisis estadístico

- Conductual

Se evaluaron 27 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales se dividieron en tres grupos de acuerdo a su ejecución conductual en las pruebas de aprendizaje (porcentaje de aciertos obtenido a través de los días).

En el grupo de malos ejecutantes ( $n=9$ ) se consideró a aquellos machos que durante la fase de adquisición del aprendizaje (días 1 y 2) no alcanzaron el 80% de aciertos en la mayoría de las 8 series copulatorias y durante la fase de mantenimiento (días 3 y 4) continuaron con menos del 80% de aciertos en las 8 series copulatorias. También se consideraron malos ejecutantes a aquellos que no consiguieron sostener 100% de aciertos durante 3 series consecutivas en la fase de mantenimiento del aprendizaje.

En el grupo de buenos ejecutantes ( $n=9$ ) se consideró a aquellos machos que durante la fase de adquisición (días 1 y 2) no alcanzaron el 80% de aciertos en la mayoría de las 8 series copulatorias pero que durante la fase de mantenimiento (días 3 y 4) fueron capaces de sostener al menos 3 series copulatorias al 100% de aciertos.

Todos los sujetos restantes, que no cumplieron con los criterios establecidos constituyeron un tercer grupo de ejecución regular ( $n=9$ ) y no fueron considerados para este análisis.

## Electroencefalográfico

Para el análisis electroencefalográfico se consideró el día 1 del registro como representativo de la fase de adquisición del aprendizaje y al día 4 como representativo de la fase de mantenimiento del aprendizaje. Cada día, para cada condición, (basal, muestra y prueba) se juntaron todos los segmentos de EEG

correspondientes a las 4 series copulatorias. Esos datos de EEG son los que se analizaron en un primer diseño que comparó entre grupos y en otro entre condiciones.

Sólo se incluyeron en el análisis aquellos segmentos de EEG que no presentaron artefactos o ruido por movimiento. Mediante el programa EEGmagic (Guevara & Hernández-González, 2009), se aplicó la Transformada Rápida de Fourier, para calcular la Potencia Absoluta (PA) de las diferentes bandas EEG, dentro de un rango de frecuencias de los 4 a los 30 Hz. Así mismo se calculó la correlación interhemisférica prefrontal mediante el coeficiente de correlación producto/momento de Pearson.

Para determinar las diferencias entre las 3 condiciones (basal, muestra y prueba) en los días 1 y 4 de registro y entre los 2 grupos (malos y buenos ejecutantes) tanto en potencia absoluta de las diferentes bandas como en correlación, se aplicó un ANDEVA mixto de dos factores (grupos x condiciones), seguido de una t de Student para grupos correlacionados e independientes. Las diferencias se consideraron significativas cuando se alcanzó un valor de  $p < 0.05$  (véase Figura 15).



**Figura 15. Diseños de análisis de datos ANDEVA mixto de dos factores (grupos x condiciones), seguido de una t de Student para grupos correlacionados e independientes, utilizados tanto en el análisis de la potencia absoluta como la correlación.**

- Análisis histológico

La verificación de la correcta ubicación de los electrodos en cada sujeto, se efectuó mediante la aplicación i.p. de una dosis letal de pentobarbital, perfundiendo a cada rata por vía intracardiaca con una solución de formalina al 10%. Veinticuatro horas después se extrajeron los cerebros y permanecieron al menos por 40 hrs. en la misma solución. Posteriormente se realizó un procedimiento de inclusión en parafina y se hicieron cortes coronales de 40  $\mu$ m de grosor en un micrótopo, los cortes obtenidos se colocaron en portaobjetos y fueron teñidos con violeta de cresilo para la obtención de fotografías amplificadas que permitieron la comparación anatómica usando como referencia el atlas de Paxinos y Watson (1998).

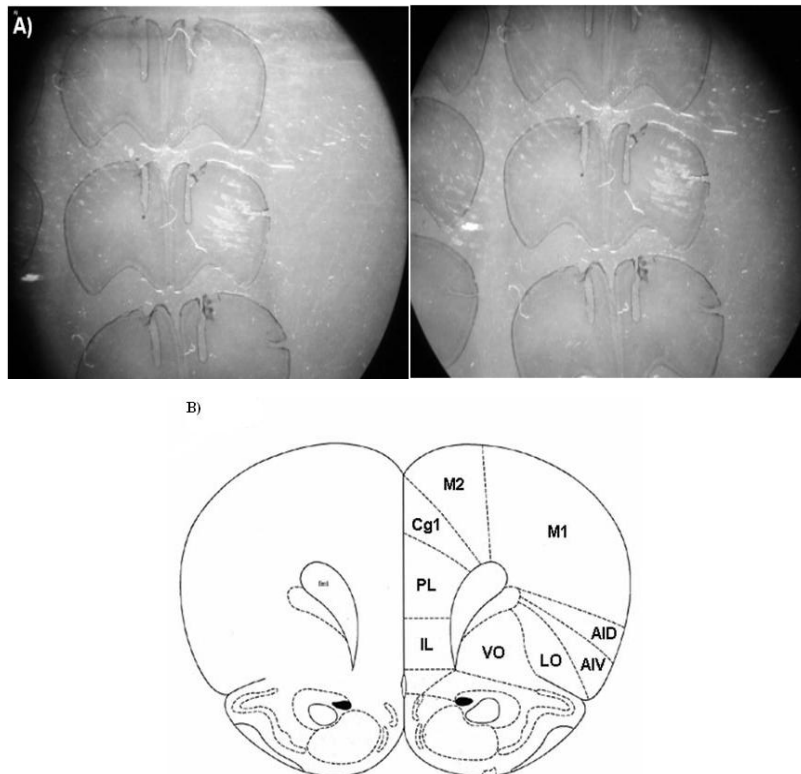


## RESULTADOS

Se implantaron un total de 32 animales, de los cuales se descartaron aquellos sujetos que no cumplieron los criterios de inclusión conductual, histológico o electroencefalográfico, quedando una “n” total de 27 ratas macho.

### RESULTADOS HISTOLÓGICOS

En los 27 sujetos, la punta de los electrodos se localizó simétricamente en el área prelímbica (PL) de la corteza prefrontal medial (CPFm) de acuerdo a las coordenadas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1998): 3.2 mm anterior a bregma, 0.6 mm lateral a la línea media y 3.2 mm por debajo de la duramadre (Figura 16).



**Figura 16. A) Fotografía de un corte coronal del cerebro de una rata en los que se muestra la trayectoria y localización de la punta de los electrodos que fueron implantados bilateralmente en el área prelímbica de la CPFm. B) Esquema del atlas de Paxinos y Watson (1998) en el que se representa la ubicación de la punta de los electrodos en los cortes correspondientes.**

## RESULTADOS CONDUCTUALES

Como se mencionó en el método, de acuerdo a su ejecución conductual en las pruebas de aprendizaje (porcentaje de aciertos obtenido a través de los días), las ratas macho se dividieron en tres grupos (malos ejecutantes, buenos ejecutantes y de ejecución regular), todos con una n de 9 sujetos. Para este trabajo, sólo se consideraron los grupos de mala y buena ejecución.

En la Tabla 1 se presentan los datos del porcentaje de aciertos que alcanzaron los malos y buenos ejecutantes durante la condición “prueba” de las sesiones de adquisición y mantenimiento de aprendizaje en el laberinto T.

Los buenos ejecutantes presentaron mayor número de aciertos que los malos ejecutantes (efecto principal [ $F(1,59) = 13.216, p < 0.001$ ]). Además, hubo diferencias en el porcentaje de aciertos al comparar por grupo y día de entrenamiento [ $F(3,177) = 5.524, p = 0.001$ ] de manera que los buenos ejecutantes presentaron un mayor porcentaje de aciertos los días 2 y 4 ( $p = 0.015$  y  $p < 0.001$ , respectivamente) respecto a la ejecución de los malos ejecutantes (véase Figura 17).

Además los buenos ejecutantes mostraron un mayor porcentaje de aciertos con respecto al primer día de entrenamiento los días 2 ( $p = 0.032$ ) y 4 ( $p = 0.028$ ), mientras que los malos ejecutantes no mostraron cambios a través del entrenamiento (véase Figura 17).

Tabla 1. Media  $\pm$  E.S. del porcentaje de aciertos (%) que presentaron los buenos y malos ejecutantes durante la condición prueba de las sesiones de aprendizaje en el laberinto T. Los días 1 y 2 (d1, d2) corresponden a las fases de adquisición, en tanto que los días 3 y 4 (d3, d4) corresponden a la fase de mantenimiento del aprendizaje.

	Buenos		Malos	
Días	% de aciertos	E.S.	% de aciertos	E.S.
d1	78,242	4,616	75,42	4,567
d2	92,87	3,392	77,642	5,009
d3	87,176	3,868	80,681	4,591
d4	93,238*	3,082	61,181	5,487

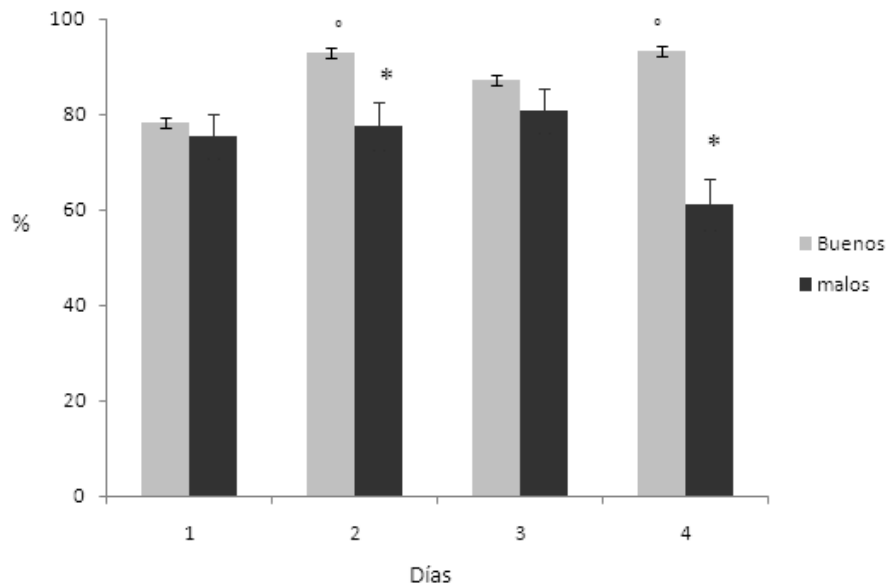


Figura 17. Media  $\pm$  E.S. del porcentaje de aciertos (%) durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (días 1 y 2) y de mantenimiento (3 y 4) del aprendizaje en ratas con buena y mala ejecución.

\*  $p < 0.05$  significativamente menor respecto a buenos ejecutantes en días 2 y 4.

°  $p < 0.05$  significativamente mayor respecto al día uno vs. otros días.

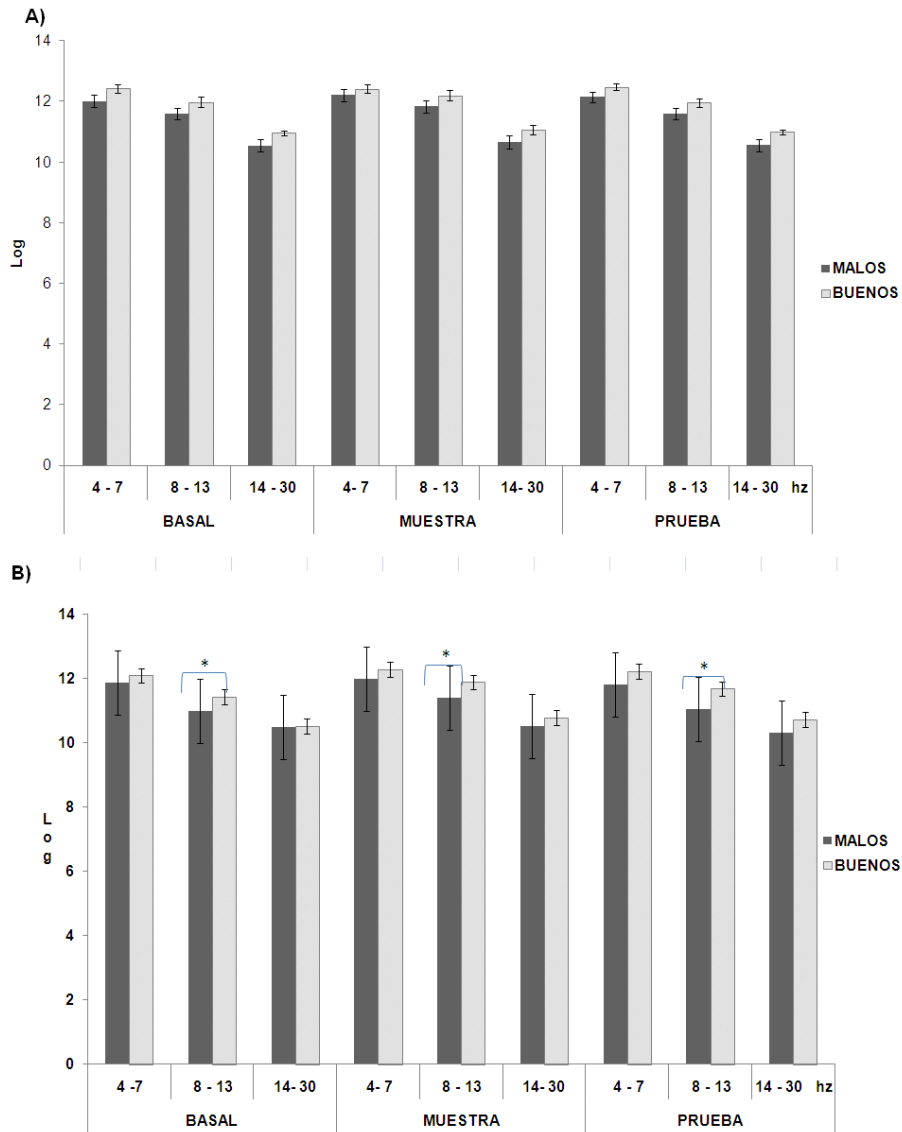
## **RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS**

Con el fin de comparar los datos electroencefalográficos registrados en los malos y buenos ejecutantes durante las fases de adquisición y mantenimiento, en este análisis sólo se compararon los datos del registro basal (BA), muestra (MU) y prueba (PR) del día 1 y del día 4 como representativos de las fases mencionadas.

### **POTENCIA ABSOLUTA (PA)**

#### **ENTRE GRUPOS**

El primer día de aprendizaje, la actividad electroencefalográfica de la CPFm izquierda no mostró diferencias significativas en la PA de ninguna de las tres bandas (4-7 Hz, 8-13 Hz y 14-30 Hz) de los buenos ejecutantes respecto a los malos ejecutantes, en ninguna de los registros BA, MU o PR (véase Figura 18A). El día 4, la CPFm izquierda en los buenos ejecutantes se caracterizó por presentar una mayor PA de la banda 8 -13 Hz en la condición BA ( $t = -2.272$ ;  $p < 0.03721$ ), MU ( $t = -2.379$ ;  $p < 0.03013$ ) y PR ( $t = -2.765$ ;  $p < 0.01380$ ) con respecto a los malos ejecutantes (véase Figura 18B).

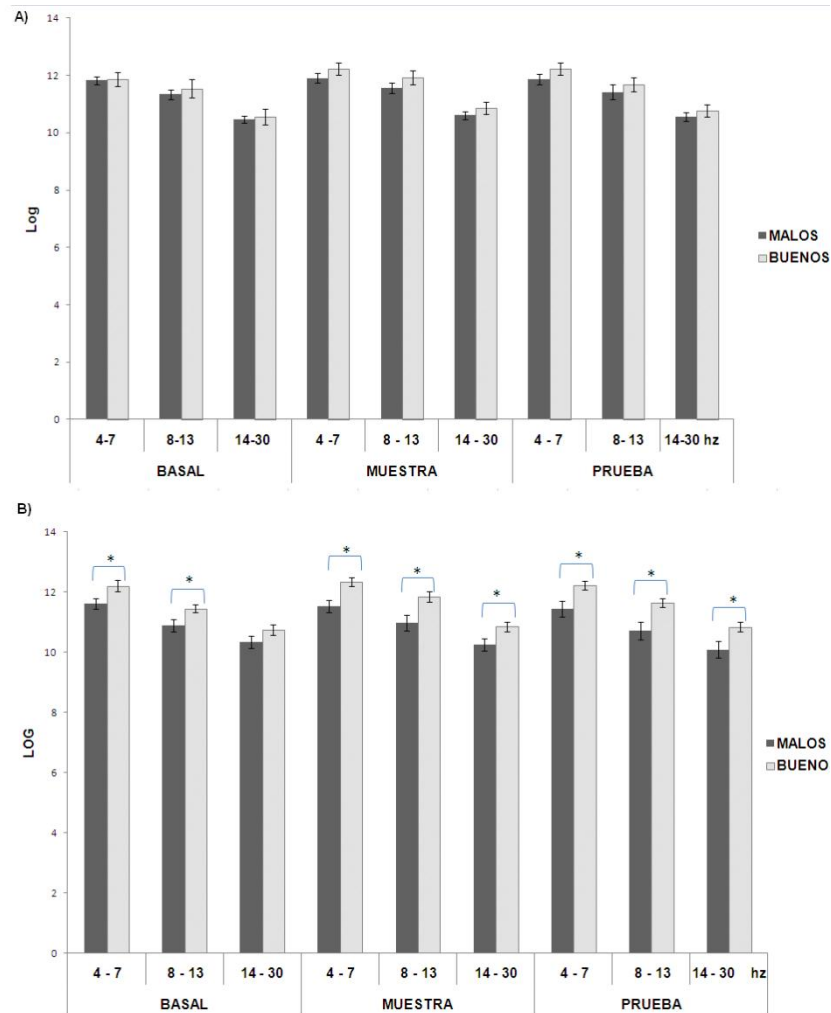


**Figura 18. Media  $\pm$  2 E.S. de la potencia absoluta en logaritmos de las bandas electroencefalográficas en la corteza prefrontal medial izquierda de ratas macho con mala (n=9) y buena (n=9) ejecución durante las tres condiciones de aprendizaje (basal, muestra y prueba) A) en el día 1 (adquisición) y B) en el día 4 (mantenimiento) del aprendizaje.**

\* $p < 0.05$  significativamente mayor respecto a malos ejecutantes.

En la CPFm derecha se observó un comportamiento semejante al de la CPFm izquierda durante el primer día de ejecución, es decir que entre ambos grupos no se mostraron diferencias significativas de la PA de las tres bandas (4-7 Hz, 8-13 Hz y 14-30 Hz) durante las tres condiciones (BA, MU y PR) (véase Figura 19A), no así el día 4, en el cual los buenos ejecutantes presentaron un aumento de la PA de las

bandas 4-7 Hz ( $t = -2.215$ ;  $p < 0.04164$ ) y 8-13 Hz ( $t = -2.327$ ;  $p < 0.03345$ ) en la condición BA; 4-7 Hz ( $t = -3.264$ ;  $p < 0.00487$ ), 8-13 Hz ( $t = -2.715$ ;  $p < 0.01530$ ) y 14-30 Hz ( $t = -2.375$ ;  $p < 0.03039$ ) en la condición MU y 4-7 Hz ( $t = -2.755$ ;  $p < 0.01410$ ), 8-13 Hz ( $t = -2.919$ ;  $p < 0.01004$ ) y 14-30 Hz ( $t = -2.348$ ;  $p < 0.03203$ ) en la condición PR, con respecto a los malos ejecutantes (véase Figura 19B).



**Figura 19. Media  $\pm$  2 E.S. de la potencia absoluta en logaritmos de las frecuencias electroencefalográficas en la corteza prefrontal medial derecha de ratas macho con mala ( $n=9$ ) y buena ( $n=9$ ) ejecución durante las tres condiciones de aprendizaje (basal, muestra y prueba) A) en el día 1 (adquisición) y B) en el día 4 (mantenimiento) del aprendizaje.**

\* $p < 0.05$  significativamente mayor con respecto a los malos ejecutantes.

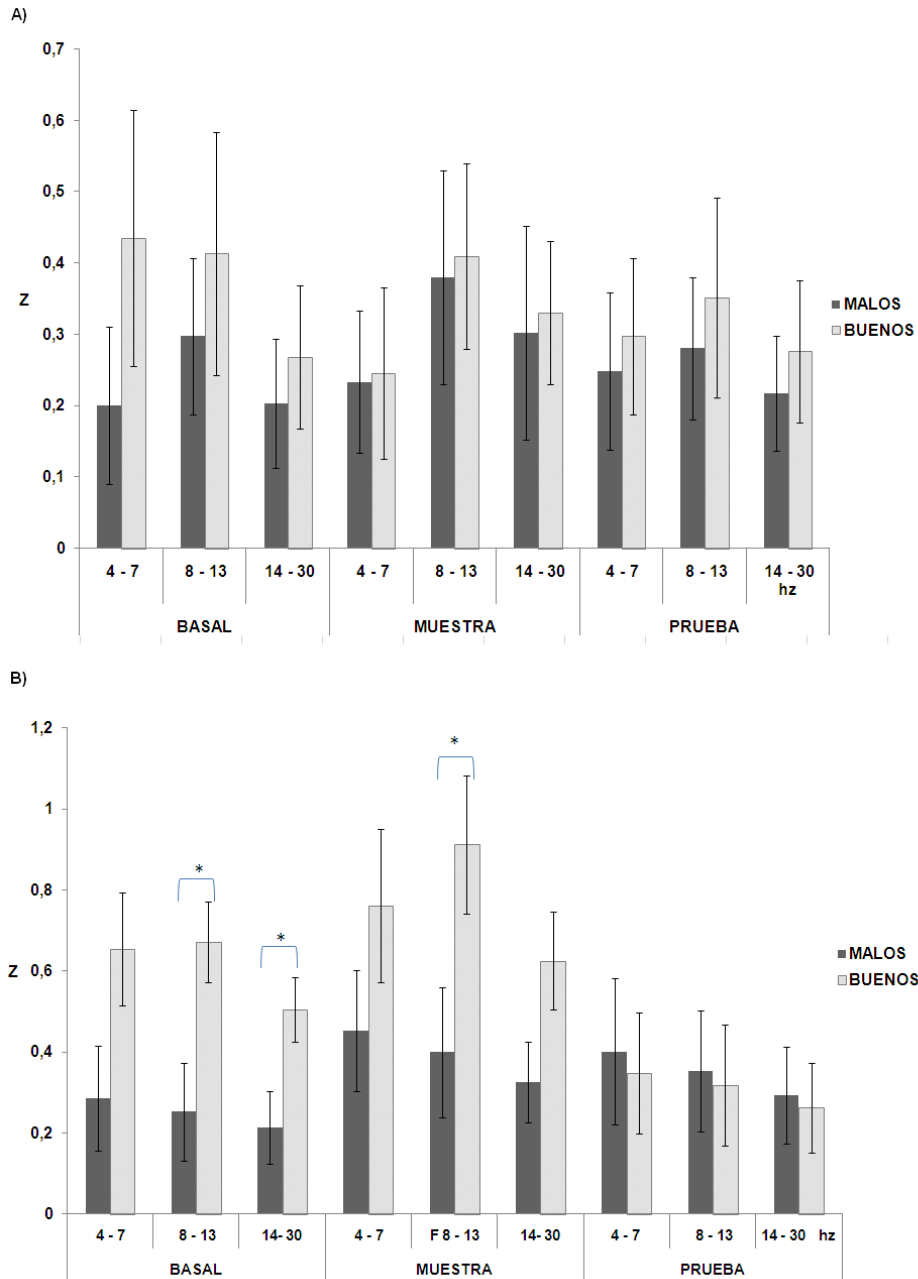
## **CORRELACIÓN INTERHEMISFERICA (r)**

### **ENTRE GRUPOS**

En el primer día de aprendizaje, la actividad electroencefalográfica de la CPFm tanto del grupo de buenos ejecutantes como de malos ejecutantes no mostró diferencias significativas en la  $r$  durante las tres condiciones (BA, MU y PR) (véase Figura 20A), no así el día 4 en el cual la actividad electroencefalográfica de la CPFm de los buenos ejecutantes se caracterizó por presentar una mayor  $r$  de la bandas 8-13 Hz ( $t = -2.722$ ;  $p < 0.01509$ ) y 14–30 Hz ( $t = -2.438$ ;  $p < 0.02680$ ) en la condición BA y 8-13 Hz ( $t = -2.192$ ;  $p < 0.04353$ ) en la condición MU respecto a los malos ejecutantes. En la condición PR, aunque no de manera significativa, se presentó una tendencia a disminuir la  $r$  de las tres bandas en los buenos ejecutantes respecto a los malos ejecutantes (véase Figura 20B).

### **ENTRE CONDICIONES**

La actividad electroencefalográfica de la CPFm del grupo de los malos ejecutantes no mostró diferencias significativas en la  $r$  entre las tres condiciones (BA, MU y PR) tanto el primer como el cuarto día, de manera similar el grupo de los buenos ejecutantes no mostró diferencias significativas en la  $r$  entre las tres condiciones (BA, MU y PR) durante el primer día, no obstante, el cuarto día los buenos ejecutantes mostraron una disminución en la  $r$  en la condición PR respecto a la MU en las tres bandas: 4-7 Hz ( $t = 2.757$ ;  $p < 0.02478$ ), 8-13 Hz ( $t = 4.021$ ;  $p < 0.00384$ ) y 14-30 Hz ( $t = 3.834$ ;  $p < 0.00499$ ) (véase Figura 21).



**Figura 20. Media  $\pm$  2 E.S. de la correlación interhemisférica electroencefalográfica entre la CPFm derecha e izquierda (en valores z) de ratas macho con mala (n=9) y buena (n=9) ejecución durante las tres condiciones de aprendizaje (basal, muestra y prueba)**

**A) en el día 1 (adquisición) y B) en el día 4 (mantenimiento) del aprendizaje.**

**\*p<0.05 significativamente mayor respecto a malos ejecutantes.**



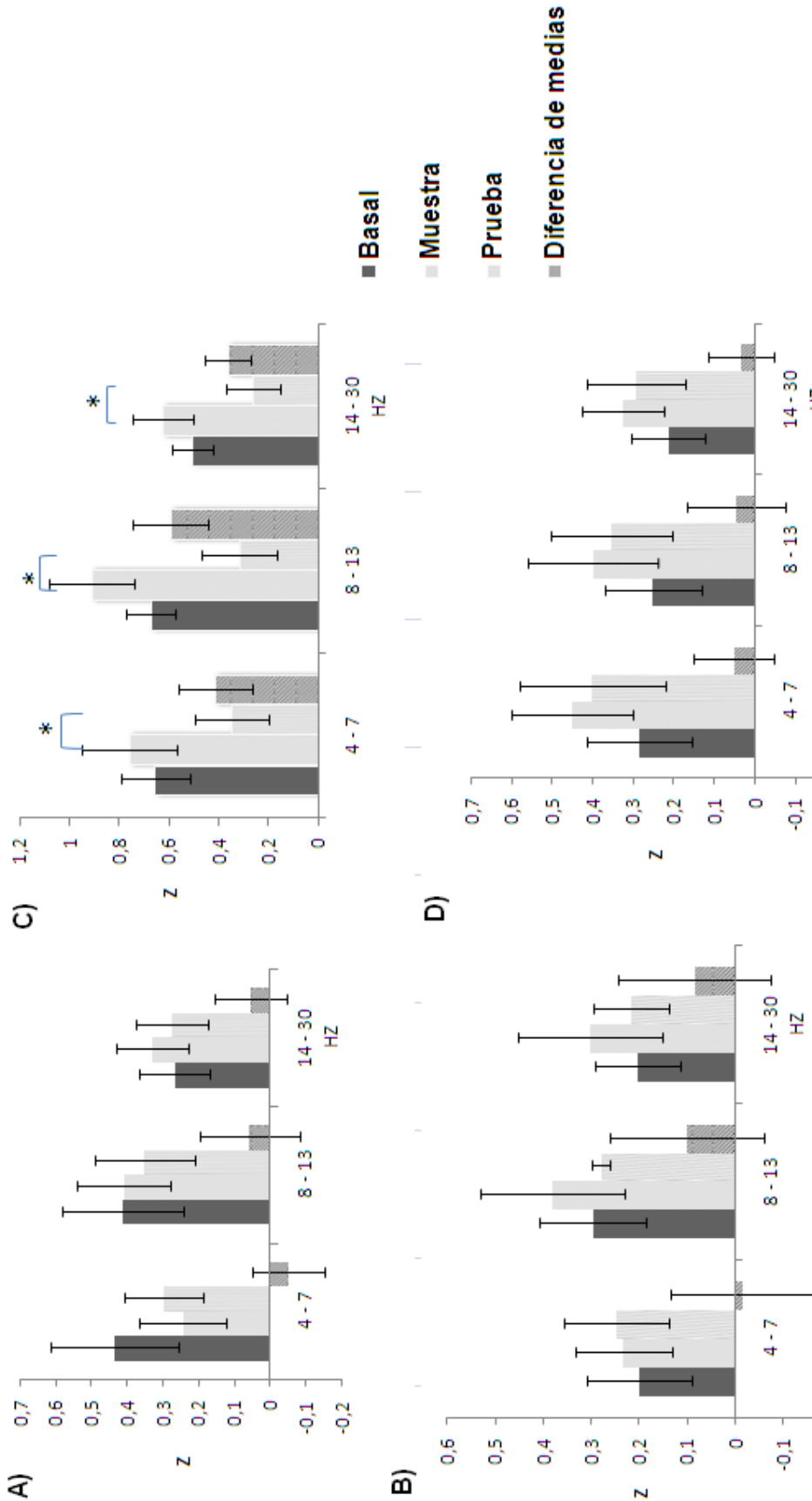


Figura 21. Media  $\pm$  2 E.S. de la correlación interhemisférica electroencefalográfica entre la CPFm derecha e izquierda (en valores z) de ratas macho durante las tres condiciones de aprendizaje (basal, muestra y prueba) de los buenos ejecutantes (n=9) durante el primer día de registro (A) y el cuarto día de registro (B), y los malos ejecutantes (n=9) durante el primer día de registro (C) y cuarto día de registro (D). \*p<0.05

## DISCUSIÓN

La corteza prefrontal es parte crucial del circuito neuronal implicado en funciones ejecutivas tales como la memoria de trabajo, la cual permite codificar, mantener y recuperar la información a corto plazo, que será relevante para realizar determinadas tareas (Kolb, 1990 437-458, Goldman-Rakic 1996; Baddeley 2000a,b., Fuster, 2008).

Los datos conductuales reportados en este y otros estudios anteriores (Kenser, Hunt, Williams & Long, 1996; Castner & Goldman-Rakic, 2004; Jones & Wilson, 2005; Guisquet-Verrier & Delatour, 2006; Yoon, Okada, Jung & Kim, 2008) otorgan evidencia clara de que la rata es capaz de realizar tareas que involucren memoria de trabajo, sin embargo, a diferencia de los estudios previos en los que el reforzador utilizado ha sido comida o bebida, en este trabajo se empleó la conducta sexual como reforzador.

Trabajos previos han mostrado que la ejecución de la conducta sexual es un reforzador eficaz para promover el aprendizaje (Ågmo, 1999; Hernández-González et al., 2007; Tenk et al., 2009), no obstante, éste es el primer trabajo experimental en el que se muestra que la interacción sexual puede funcionar como un reforzador efectivo para que la rata macho aprenda a ejecutar una tarea en la que se requiere de memoria de trabajo; así mismo, se logró determinar el paradigma experimental más adecuado para evaluar memoria de trabajo en ratas macho utilizando un reforzador de carácter sexual (intromisión y eyaculación). Siendo ésta una de las aportaciones más relevantes de la presente investigación.

El reforzador sexual no es parte de un sistema regulador implicado en el mantenimiento de procesos metabólicos críticos, sino que muestra diferencias individuales en función de cambios endocrinos y conductuales (Crawford et al., 1993). Se ha sugerido que el refuerzo sexual puede considerarse como un reforzador dinámico ya que la motivación por comer o beber puede controlarse por medio de la privación (número de horas que han pasado desde la última comida o bebida), en tanto que inducir un estado de motivación sexual por privación no es posible; la ausencia de actividad sexual no produce acumulación de ninguna necesidad corporal (Ågmo, 1999). Además, está demostrado que el grado de

motivación sexual que presentan las ratas macho, varía aún durante una misma serie eyaculatoria, donde la eyaculación tiene un valor reforzante mayor que aquel de la intromisión y esta última mayor que aquel de la respuesta de monta (Agmo, 1999). Asimismo, la eyaculación se asocia con una supresión drástica de la motivación y activación sexual, en tanto que las montas, pero sobre todo las intromisiones incrementan tal motivación.

Basados en esas premisas se diseñó un paradigma experimental adecuado para las características propias de este reforzador; para ello se realizaron 6 estudios piloto (n=9 ratas macho cada uno) con diferentes metodologías, a razón de días, número de ensayos e intensidad del reforzador utilizado (Almanza-Sepúlveda, Gutierrez-Guzmán, Olvera-Cortés, Hernández-González & Guevara, 2010). De todos esos experimentos con diferentes manipulaciones, el paradigma utilizado en este trabajo de investigación, al que se denominó “Tarea de retraso con alternancia a la muestra forzada - 4 series copulatorias diarias hasta eyaculación –durante cuatro días de registro - alternados cada cuatro días”, es el que resultó más adecuado para evaluar memoria de trabajo en el laberinto T, ya que permitió que las ratas macho mantuvieran un nivel de motivación sexual apropiado para ejecutar las tareas a través de los días y se obtuvo, por tanto, aprendizaje adecuado (Almanza-Sepúlveda et al., 2010).

Los resultados de los diferentes experimentos realizados en este estudio, mostraron que para lograr un adecuado aprendizaje utilizando refuerzo sexual, el paradigma experimental a aplicar es diferente al que se utilizaría cuando el refuerzo es la comida o la bebida.

Este hallazgo representa un importante avance para la investigación de las bases neurales del aprendizaje y la memoria, ya que la conducta sexual como reforzador otorga una herramienta accesible y manejable, lo cual permite llevar a cabo investigaciones futuras utilizando este paradigma.

El análisis de la actividad EEG de la CPFm tanto derecha como izquierda mostró que el primer día de ejecución, correspondiente a la fase de adquisición del aprendizaje, la potencia absoluta de las diferentes bandas EEG no presentó diferencias significativas entre los buenos y malos ejecutantes.

Sin embargo el día 4, correspondiente a la fase de mantenimiento del aprendizaje, los buenos ejecutantes presentaron en la CPF izquierda una mayor PA de la banda de 8-13 Hz durante las tres condiciones (BA, MU y PR) respecto a los malos ejecutantes. En tanto que en la CPF derecha, se encontraron incrementos en la PA de prácticamente las tres bandas de frecuencia, en las tres condiciones de los buenos ejecutantes.

Durante la fase de adquisición del aprendizaje debe pasar un determinado tiempo antes de que el reforzador genere cambios en la conducta; el hecho de que la actividad EEG prefrontal sea similar en las diferentes condiciones (BA, MU y PR) durante el día 1 tanto en los buenos como en los malos ejecutantes podría asociarse con la ausencia de aprendizaje de los sujetos ya que apenas se está haciendo la asociación de la tarea.

En el día 4, por el contrario, el aprendizaje ya ocurrió en los buenos ejecutantes, de manera que es probable que la mayor potencia de la banda de 8-13 Hz en la CPF izquierda y de las tres bandas en la CPF derecha, sean un índice del aprendizaje que se ha establecido en el día 4 (después de las sesiones).

En la rata, las frecuencias de 8 -13 Hz pertenecen a la banda de ritmos theta; diferentes autores los dividen en rangos 4 - 7 Hz y 8- 13 Hz de acuerdo a si las subdividen en ritmos theta lentos y rápidos respectivamente (Vanderwolf, 1969; Pang et al., 2009).

Los ritmos theta se registran en diferentes estructuras cerebrales, sin embargo es en el hipocampo donde este ritmo es más prominente (Buzáki, 2002); estas oscilaciones no se presentan espontáneamente en el hipocampo, sino que dependen de estados conductuales activos (Vanderwolf, 1969), por ejemplo la fase del sueño MOR, o durante varios tipos de actividades locomotoras descritas subjetivamente como “voluntarias”, “exploratorias”, “preparatorias” y “orientadoras” (Vanderwolf, 1969; Buzáki, 2002).

En base a la participación del hipocampo en los procesos temporales de la memoria, se ha propuesto que del hipocampo se transfiere información por medio de circuitos neocorticales, a fin de lograr consolidar la memoria (Siapas, Lubenov & Wilson, 2005). Investigaciones han sugerido que la corteza prefrontal es clave para

estos procesos (Fuster, 1998). La existencia de una fuerte interacción prefronto-hipocámpica es soportada por estudios tanto anatómicos como electrofisiológicos (Siapas et al., 2005).

Jones y Wilson (2005) mostraron por medio de registros con tetrodos simultáneos que registraban los potenciales de acción extracelular y potenciales de campo locales tanto del CA1 del hipocampo como la CPFm, que disparos correlacionados en la CPFm y el hipocampo aumentan selectivamente durante las conductas que reclutan memoria de trabajo espacial, permitiendo la integración de la información espacial hipocámpica dentro de una amplia red neuronal.

De tal manera que para ejecutar tareas de memoria de trabajo espacial se requiere la actividad coordinada de diversas estructuras, la CPFm debe integrar información codificada en el hipocampo concerniente a la ruta y reglas de la tarea, a fin de dirigir la conducta apropiadamente (Jones & Wilson, 2005).

Se considera que la CPFm participa principalmente en el almacenamiento temporal y recuperación de la información mientras el hipocampo codifica tal información y participa cuando la memoria de trabajo requiere demandas más extensas de retención (Vanderwolf, 1969; Yoon et al., 2008; Buzáki, 2002).

En este trabajo, una de nuestras hipótesis sugería que la PA cambiaría durante la prueba en relación a la muestra, no obstante se observaron cambios durante las tres fases (BA, MU y PR) de los buenos ejecutantes en relación a los malos ejecutantes. Los hallazgos de las anteriores investigaciones probablemente explican el porqué no solamente durante la fase prueba existió una activación de los ritmos theta.

Es probable que en los buenos ejecutantes haya ocurrido una mayor sincronización de los ritmos theta hipocámpicos con los de la CPFm facilitando durante la fase basal y muestra las actividades “voluntarias”, “exploratorias”, “preparatorias”, “orientadoras” mencionadas por Vanderwolf (1969), las cuales fueron necesarias para que durante la fase prueba, la rata macho fuera capaz de “mantener en línea” cual fue el brazo que visitó en la muestra y por lo tanto entrar en el brazo correcto para obtener el reforzador. Sin embargo esto debe ser investigado.

La fase de adquisición es en la que presumiblemente se pueden evocar procesos de memoria de trabajo, de tal manera que es probable que en el día 4, cuando ya se adquirió el aprendizaje en los buenos ejecutantes, la actividad EEG de las cortezas prefrontales derecha e izquierda presenta patrones de activación característicos que no se observan en el día 1 y tampoco en ninguno de los días de los malos ejecutantes.

La corteza prelímbica participa en tareas en que las ratas requieren seleccionar una de múltiples respuestas posibles, en la inversión del aprendizaje o en el cambio de estrategias conductuales (Delatour & Gisquet-Verrier, 1996; Joel, Tarrasch, Feldon, Weiner & Farovik, 1997; Ragozzino, Wilcox, Raso & Kesner, 1999; Delatour & Gisquet-Verrier, 2000; Dalley et al., 2004; Farovik, Dupont, Arce & Eichenbaum, 2008; Rich & Shapiro, 2009).

Pocos estudios han evaluado las características de la actividad electroencefalográfica de la corteza prefrontal y menos aún de la prelímbica en ratas con libertad de movimiento. Por ejemplo, Hernández-González et al. (2007) estudiaron la actividad EEG de la rata comparando la actividad electroencefalográfica de la corteza prefrontal medial y la orbitofrontal de ratas motivadas sexualmente y ratas no-motivadas en un laberinto T. En un análisis de componentes principales encontraron tres componentes, uno correspondiente a una banda de entre 12 y 21 Hz, el segundo compuesto por frecuencias de 8-11 Hz y el tercero compuesto por las frecuencias de 6-7 Hz.

En la corteza prefrontal medial izquierda encontraron una mayor PR en la banda de 6-7 Hz en los animales no-motivados con respecto a los motivados y una menor potencia relativa en la banda 8-11 durante la condición atento quieto; mientras que durante el desplazamiento de los animales por el laberinto observaron una mayor potencia en la banda 6-7 Hz y una menor potencia en la banda 8-11 Hz de las ratas motivadas en comparación con las no-motivadas, resultados semejantes fueron observados para el hemisferio derecho.

Sólo en las ratas sexualmente motivadas encontraron una correlación interprefrontal significativa en la banda de 6-7 Hz que fue mayor cuando compararon el desplazamiento por el laberinto con los machos no motivados y cuando

compararon a los machos que emplearon tiempo cerca de una hembra no receptiva (en un lado del laberinto) con los que emplearon más tiempo cerca de una hembra receptiva.

En dicho trabajo se evaluaron las diferencias EEG prefrontales durante el estado de motivación de los animales y se concluyó que la mayor actividad de la corteza prelimbica en la banda 6-7 Hz podría reflejar el estado de motivación de estos animales, pero que sin embargo podría también deberse a la orientación de los animales en el laberinto. Interesantemente en el trabajo mencionado la banda de 8-11 Hz fue significativamente menor en los animales motivados con respecto a los no motivados. En el presente trabajo ambos grupos de animales estaban motivados, pero sólo aquellos que fueron buenos ejecutantes mostraron en la CPF derecha al cuarto día de entrenamiento un incremento en la potencia y en la correlación interprefrontal, en la banda de 4-6 Hz (que contiene el componente 6-7hz) así como un incremento en la PA de la banda 8-13 hz (que contiene el componente 8-11hz). Es este último componente el que podría reflejar el procesamiento particular de la memoria de trabajo espacial; ya que en el experimento previamente descrito los animales realizaron un despliegue motor semejante a los animales en el presente experimento, bajo condiciones de motivación sexual, pero sin ejecutar memoria de trabajo. Así, es probable que estos cambios en la potencia y correlación de las bandas de 4-6 y 8-13 Hz pudieran estar asociados al componente de memoria de trabajo incluido en la tarea.

Como fue mencionado previamente, la corteza prefrontal medial de la rata ha sido relacionada con la navegación espacial pero particularmente con la memoria de trabajo espacial. Sin embargo, aunque son muchas las evidencias que relacionan a esta área y en particular al área prelimbica con la memoria de trabajo espacial (Ragozzino, Adams & Kesner, 1998; Jones & Wilson, 2005), este es el primer trabajo que busca caracterizar la correlación electroencefalográfica entre la ejecución y la memoria de trabajo durante una tarea sexualmente motivada. En relación con el posible significado de los cambios en la actividad eléctrica se ha reportado que la corteza prelimbica no está involucrada en el mantenimiento de la información en el corto plazo sino en el control de la información requerida para organizar de manera

prospectiva la conducta en marcha (Gisquet-Verriery & Delatour, 2006), esto último estaría de acuerdo con la observación de que los cambios significativos en la potencia se observaron durante el periodo basal y durante el ensayo de muestra cuando esta información sería utilizada, y no sólo en la fase prueba. Esta sugerencia podría ser apoyada por experimentos en los que la lesión de la corteza prefrontal medial, particularmente el área prelímbica, produce la pérdida de la capacidad de manejar esta información en una tarea de ganar y cambiar (semejante a la regla que tuvieron que aprender los animales en el experimento presente) (Guisquet-Verrier & Delatour, 2006).

Sin embargo, no es esta la única interpretación posible, ya que los cambios en la PA y correlación interhemisférica se encontraron tanto en la etapa basal como en el ensayo de muestra, esto podría reflejar la expectativa de la recompensa ya que se ha reportado que tanto las neuronas del hipocampo como de la corteza prefrontal medial presentan actividad anticipatoria de la recompensa, en tareas en las que las ratas deben navegar a una zona meta en la que recibirán una recompensa (alimento) (Burton, Save & Poucet, 2009).

Los análisis de correlación proporcionan información sobre las relaciones lineales entre dos señales, por ello se han utilizado para dilucidar el acople temporal entre dos regiones (Guevara, Hernández-González, Zarabozo & Corsi-Cabrera, 2003).

Uno de los resultados más interesantes de este trabajo es que en la comparación entre condiciones, sólo los buenos ejecutantes presentaron en la fase de mantenimiento (día 4) una menor correlación interprefrontal de las tres bandas de frecuencia durante la fase de prueba respecto a la fase de muestra. Si bien en la comparación entre grupos este decremento de la correlación en la fase de prueba sólo presenta una tendencia en los sujetos de buena ejecución, en la comparación entre condiciones se hace muy evidente. En conjunto, estos resultados muestran que durante la fase de prueba, donde se evocan procesos de memoria de trabajo, las cortezas prefrontales derecha e izquierda están funcionando de forma independiente, esto es, con un bajo grado de acoplamiento electroencefalográfico



entre ellas, en tanto que en la fase basal y muestra, el grado de correlación entre ambas es alto.

Como se describió anteriormente, si una región cerebral incrementa su activación mientras otra no, la correlación entre ellas disminuye. En el análisis de PA se encontró que mientras la CPF izquierda presentó un aumento de la PA en la banda de 8-13 Hz, la CPF derecha presentó mayor PA de las tres bandas de frecuencia, por tanto, no es sorprendente que se haya encontrado una menor correlación interprefrontal durante la fase de prueba que, pensamos, se pudiera asociar con los procesos de memoria de trabajo característicos de esta fase.

## CONCLUSIONES

- 1) La conducta sexual es un reforzador eficiente para inducir conductas de aprendizaje en tareas sexualmente motivadas.
- 2) La actividad electroencefalográfica es un indicador sensible a los procesos implicados en la resolución de una tarea sexualmente motivada, procesos entre los que se incluye la atención, orientación espacial, aprendizaje y memoria de trabajo.
- 3) La fase de la tarea en que se hace evidente la memoria de trabajo para obtener la recompensa sexual, se asoció con un menor grado de acoplamiento entre cortezas prefrontales derecha e izquierda.
- 4) Es probable que la menor correlación interprefrontal de las tres bandas EEG durante la fase de prueba en los buenos ejecutantes sea un patrón de funcionalidad cerebral característico asociado a la memoria de trabajo implícita en la tarea sexualmente motivada que fue utilizada en este estudio.

## REFERENCIAS

- Afifi, A.K. y Bergman, R.A. (2006). Neuroanatomía funcional, texto y atlas, 2 edición. Ed. Mc. Graw Hill, Interamericana de México, México.
- Ágmo, A. (1999). Sexual motivation- an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioral Brain Research*, **105**, 129-150.
- Almanza-Sepúlveda, M.L., Gutiérrez-Guzmán, B.E., Olvera-Cortés, E., Hernández-González, M. & Guevara, M.A. (2010). Modelo de Memoria de Trabajo en ratas macho sexualmente motivadas. *Scientia*, en prensa.
- Baddeley, A. (1998). Human memory, theory and practice, Ed. Allyn and Bacon, United States of America.
- Baddeley, A. (2000a). Short Term and Working Memory, en The Oxford Handbook of Memory, edited by Tulving, E. y Ferguson, I.M. Craik, ed. Oxford, United States of America.
- Baddeley, A. (2000b). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. Vol. **4** No. 11.
- Beardsley, T. (1997). The Machinery of Thought. *Scientific American*, **277**, 78- 83.
- Brown, V.J. & Bowman, E. (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *TRENDS in Neurosciences*, Vol. **25** No.7.
- Burton, B.G., Hok, V. & Poucet, B. (2009). Lesion of the ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat. *Behavioral Brain Res*, **199**, 222-2334.
- Buskist, W. y Gerbing, D.W. (1990). Psychology, Boundaries and Frontiers. Ed. Harper Collins Publishers. United States of America.
- Buzsáki, G. (2002). Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*, **33**, 1–20.
- Castner, S.A., Goldman-Rakic, P.S. & Williams, G.V. (2004). Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **174**, 111-125.
- Clark, D.L., Boutros, N. & Méndez, M. (1999). The Brain and Behavior: and introduction Behavioral Neuroanatomy. Ed. Boutros Science, United States of America.

- Coria-Ávila, G.A., Pfaus, J.G., Miquel, M., Pacheco, P. & Manzo, J. (2008). Preferencias condicionadas por sexo y drogas: comparación de las bases neurales. *Rev Neurol*, **46**, 213-218.
- Craig, W. (1917). Appetites and Aversions as constituents of instincts. *Proc Natl Acad Sci*, **3**, 685-688.
- Crawford, L., Holloway, K.S. & Domjan. (1993). The nature of sexual reinforcement. *Journal of the experimental Analysis Behavior*, **60**, 55-66.
- Damasio. A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Londres*, **351**, 1413-1420.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N. & Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**, 771-784.
- Delatour, B. & Guisquet-Verrier, P. (1996). Prelimbic Cortex Specific Lesions Disrupt Delayed-Variable Response Tasks in the Rat. *Behavioral Neuroscience*, **6**, 1282-1298.
- Delatour, B. & Guisquet-Verrier, P. (1999). Lesions of the prelimbic-infralimbic cortices in rats do not disrupt response selection processes but induce delay-dependent deficits: evidence for a role in working memory?. *Behav Neurosci*, **113**, 941-55.
- Delatour, B. & Guisquet-Verrier, P. (2000). Funcional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. *Behav Brain Res*, **109**, 113-128.
- Douglas, R.J. (1966) Cues for spontaneous alternation. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, **62**, 171-183.
- Farovik, A., Dupont, M.L., Arce, M. & Eichenbaum, H. (2008). Medial Prefrontal Cortex Supports Recollection, But Not Familiarity, in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, **28**, 13428-13434.
- Ferry, B., Roozendaal, B. & McGaugh, J.L. (1999). "Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala". *Biol Psychiatry*, **46**, 1140-1152.
- Fuster, J.M. (1998). The prefrontal Cortex, Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the frontal Lobe. ed. Raven Press. United States of America.
- Fuster, J.M. (2008). The Prefrontal Cortex (Fourth Edition) Academic Press, London.
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Cellular Basis of Working Memory. *Neuron*, **14**, 477-485.

- Goldman-Rakic P.S. (1999). The "Psychic" Neuron of the Cerebral Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **868**, 13-26.
- González-Pimentel, R. & Hernández-González, M. (2002). Aspectos motivacionales de la conducta sexual, en Hernández-González, M. Motivación animal y humana, (pp. 127-146), ed. Manual Moderno, México.
- Granon, S. & Vidal. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci*, **108**, 883-891.
- Granon, S. y Poucet B. (2000). Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: A central role for the prelimbic area. *Psychobiology*, **28**, 229-237.
- Guevara, M.A., Ramos, J., Hernández- González, M., Zarabozo, D. & Corsi-Cabrera, M. (2003). POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. **72**, 241-250.
- Guevara, M.A. & Hernández- González, M. (2006). Registro y análisis automatizado de señales bioeléctricas cerebrales durante la ejecución sexual. Ed. Universidad de Guadalajara, Mexico.
- Guevara, M.A. & Hernández- González, M. (2009). EEGmagic programa para analizar señales electroencefalográficas. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*, **1**, 41-53.
- Guisquet-Verrier P. & Delatour, B. (2000). Funcional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. *Behav Brain Res*, **109**, 113-28.
- Guisquet-Verrier P. & Delatour B. (2006). The rol of the rat prelímbic/infralimbic cortex in working memory: not involved in the short-term maintenance but in monitoring and processing functions. *Neuroscience*, **141**, 585-596.
- Hammond, R.S., Bond, C.T., Strassmaier, T., Ngo-Anh,T.J., Adelman, P.J., Maylie, J., et al., (2006). Small-conductance Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. *J Neurosci*, **26**, 1844-1853.
- Hendelman, W.J. (2000). Atlas of Functional Neuroanatomy. ed. CRC Press LLC. Unites States of America.
- Hernández-González, M. & Prieto-Beracoechea, C.A. (2002). Un acercamiento a la motivación, en Hernández-González, M. Motivación animal y humana, (pp. 3-9), ed. Manual Moderno, México.

- Hernández-González, M., Prieto-Beracochea, C., Arteaga-Silvia, M. y Guevara, M.A. (2007). Different functionality of the medial and orbital prefrontal cortex during a sexually motivated task in rats. *Physiology & Behavior*, **90**, 450-458.
- Hernández-González, M. (2002). Neurofisiología de los procesos motivacionales en Hernández-González, M. Motivación animal y humana, (pp. 21-32), ed. Manual Moderno, México.
- Vertes, R. & Hoover, W. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct*, **212**, 149-179.
- Hughes, R.N. (2004). The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**, 497-505.
- Hull, E.M. (2006). Neurobiology of Male Sexual Behavior, en Knobil and Neil's Physiology of reproduction, Third edition, ed. Jimmy D. Neil, Elsevier.
- Izaki, Y., Maruki, K., Hori, K. & Nombra, M. (2001). Effects of rat medial prefrontal cortex temporal inactivation on a delayed alteration task. *Neuroscience Letters*, **315**, 129-132.
- Joel, D., Tarrasch, R., Feldon, J. & Weiner, I. (1997). Effects of electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex or its subfields on 4-arm baited, 8-arm radial maze, two-way active avoidance and conditioned fear tasks in the rat. *Brain Research*, **765**, 37-50.
- Jones, M. & Wilson, M. (2005). Phase Precession of Medial Prefrontal Cortical Activity Relative to the Hippocampal Theta Rhythm. *HIPPOCAMPUS*, **15**, 867-873.
- Jurado, M.B. & Roselli, M. (2007). The Elusive Nature of Executive Functions: A review of our Current Understanding. *Neuropsychology Rev*, **17**, 213-233.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (1997). Aprendizaje y Memoria, en Neurociencia y Conducta. Ed. Prentice Hall. España.
- Kenser, R.P., Hunt, M.E., Williams, J.M. & Long, J.M. (1996). Prefrontal Cortex and Working Memory for Spatial Response, Spatial Location, and Visual Object Information in the Rat. *Cerebral Cortex*, **6**, 312-317.
- Kesner, R.P. (2000). Subregional analysis of mnemonic functions of the prefrontal cortex in the rat. *Psychobiology*, **28**, 219 – 228.
- Kolb, B. (1990). The cerebral cortex of the rat. Ed. Kolb B. and Tess, R.C. MIT Press.
- Kolb, B. (2003). The rodent prefrontal cortex. *Behavioral Brain Research*, **146**, 1-2.

- Lipska, B.K., Aultman, J.M., Verma, A., Weinberger, D.R. & Moghaddam, B. (2002). Neonatal Damage of the Ventral Hippocampus Impairs Working Memory in the Rat. *Neuropsychopharmacology*, **27**, 47-54.
- Lalonde, R. (2002). The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**, 91- 104.
- Machado, S., Portella, C.E., Silva, J.G., Velásquez, B., Bastos, V.H., Cunha, M., et al., (2008). Aprendizaje y memoria implícita: mecanismos y neuroplasticidad. *Rev Neurol*, **46**, 543-9.
- Martel, G., Millard, A., Jaffard, R. & Guillou, J.L. (2006). Stimulation of hippocampal adenylyl cyclase activity dissociates memory consolidation processes for response and place learning. *Learn Mem*, **13**, 342-348.
- Milner, B., Squire, R. & Kandel, E. (1998). Cognitive Neuroscience and the Study of Memory, *Neuron*, **20**, 445- 468.
- Mulder, A.B., Nordquist, E.R., Orgut, O. & Pennartz, M.A. (2003). Learning-related changes in response patterns of prefrontal neurons during instrumental conditioning. *Behavioral Brain Research*, **146**, 77-88.
- Okada, T., Yamada, N., Tsuzuki, K., Horikawa, H., Tanaka, K. & Ozawa, S. (2003). Long-term potentiation in the hippocampal CA1 area and dentate gyrus plays different roles in spatial learning. *Eur J Neurosci*. **17**, 341-349.
- Ongur, D. & Price, J.L. (2000). The organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, **10**, 206-219.
- Owen, M.A., McMillan, M.K., Laird, R.A. & Bullmore, E. (2005). N- Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies. *Human Brain Mapping*, **25**, 46-59.
- Packard, G.M., Hirsh, R. & Norman M.W. (1989). Differential Effects of Fornix and Caudate Nucleus Lesion on Two Radial Maze Task: Evidence for Multiple Memory Systems. *The Journal of Neuroscience*, **5**, 1455- 1472.
- Pang, D.S., Robledo, C.J., Carr, D.R. Gent, T.C., Vyssotski, A.L., Caley, A., et al., (2009). An unexpected role for TASK-3 potassium channels in network oscillations with implications for sleep mechanisms and anesthetic action. *Neuroscience PNAS*, **41**, 17546-17551.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1998). The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney; Academic Press.

- Petrides, M. (2000). Dissociable Roles of Mid-Dorsolateral Prefrontal and Anterior Inferotemporal Cortex in Visual Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, **20**, 7496-7503.
- Poolton, J.M., Master, R.W. & Maxwell, J.P. (2005). The relationship between initial errorless learning conditions and subsequent performance. *Hum Mov Sci*, **24**, 362-378.
- Preuss, T.M. (1995). Do Rats Have Prefrontal Cortex? The Rose-Woolsey-Akert Program Reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **1**, 90-135.
- Ragozzino, E.M., Adams, S. & Kesner, R. (1998). Differential Involvement of the Dorsal Anterior Cingulate and Prelimbic-Infralimbic Areas of the Rodent Prefrontal Cortex in Spatial Working Memory. *Behavioral Neuroscience*, **2**, 293-303.
- Ragozzino, E.M., Wilcox, C., Raso, M. & Kesner, R.P. (1999). Involvement of Rodent Prefrontal Cortex Subregions in Strategy Switching. *Behavioral Neuroscience*, **1**, 32-41.
- Rich, L.E. & Shapiro, M. (2009). Rat Prefrontal Cortical Neurons Selectively Code Strategy Switches. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 7208–7219.
- Richman, C.L., Dember, N.W. & Kim, P. (1987). Spontaneous Alternation Behavior in Animals Review. *Current Psychological Research & Reviews*, **5**, 1986-1987.
- Salamon, E., Esch, T. y Stefano G. (2005). Role of amygdala in mediating sexual and emotional behavior via coupled nitric oxide release. *Acta Pharmacologica Sinica*, **26**, 389–395.
- Schwienbacher, I., Markus, F., Richardson, R. & Schnitzler, H. (2004). Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear-potentiated startle in rat. *Animal Physiology*, **1027**, 87-93.
- Siapas, A.G., Lubenov, V. & Wilson, M.A. (2005). Prefrontal Phase Locking to Hippocampal Theta Oscillations. *Neuron*, **46**, 141-151.
- Stasiak, M. & Lawicka, W. (1991). Effects of different intrastimulus interval on learning of the Konorski short-term memory test in dogs. *Acta Neurobiol. Exp*, **51**, 57-62.
- Sullivan, R.M. & Brake, W. (2003) .What the rodent prefrontal cortex can teach us about attention-deficit/ hyperactivity disorder: the critical role of early developmental events on prefrontal function. *Behavioral Brain Research*, **146**, 43- 55.
- Tenk, M.C., Wilson, H., Zhang, Q., Kyle, K., Pitchers & Lique, M. (2009). Sexual reward in male rats: Effects of sexual experience on conditioned place preferences associated with ejaculation and intromissions. *Horm Behav*, **55**, 93-97.



- Tirapu-Usárroz., García-Molina, A., Luna., Lario, P., Roig., Roviera, T. & Pelegrín-Valero, C. (2008a). Modelo de funciones y control ejecutivo I. *Rev. Neurol*, **46**, 684-92.
- Tirapu-Usárroz., García-Molina, A., Luna., Lario, P., Roig., Roviera, T. & Pelegrín-Valero, C. (2008b). Modelo de funciones y control ejecutivo II. *Rev. Neurol*, **46**, 684-92.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there?. *American Psychologist*. **40**, 385-398.
- Tzschentke,T.M. (2000). The medial prefrontal cortex as part of the brain reward system. *Amino Acids*,**19**, 211-219.
- Uylings, B.M., Groenewegen, H. J. & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural Brain Research*, **146**, 3 -17.
- Vanderwolf, C.H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *EEG Clin Neurophysiol* **26**, 407-418.
- Vertes, R.P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat, *Neuroscience*, **142**, 1-20.
- Wise, P.S. (2008). Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends in Neurosciences*, **31**, 599-608.
- Yoon, T., Okada, J., Jung, M. & Kim, J. (2008). Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learning and memory*, **15**, 97-105.

# ANEXO

## Alternancia en roedores

Tolman (1925) y Dennis (1935) fueron los primeros en observar y describir la conducta característica de los roedores en un protocolo de laberinto en T, en este tipo de protocolo, durante el primer ensayo se coloca a la rata en el compartimiento inicial del laberinto T y se le permite que recorra el pasillo principal del laberinto y elija entre uno de los dos brazos (izquierdo o derecho), una vez que ha entrado a alguno de los brazos, el experimentador regresa a la rata al compartimiento inicial, dando lugar al segundo ensayo, durante este ensayo, la rata recorre nuevamente el pasillo principal y tiene la opción de entrar al brazo previamente elegido, o bien alternar en el brazo opuesto, la característica típica de este paradigma, es que los roedores muestran una marcada tendencia a alternar la elección de brazos en un número determinado de pruebas (citado en Lalonde, 2002).

En este tipo de paradigma las ratas no son recompensadas a fin de que recorran el laberinto, por lo que se le conoce como paradigma de alternancia espontánea.

Después de una serie de trabajos sobre la alternancia en roedores esta conducta quedaba clara para los investigadores, no así sus causas, que siguen siendo de gran interés.

Douglas (1966) después de una serie de trabajos, concluyó que la alternancia espontánea de la ratas se debe en gran parte a la tendencia a elegir un punto opuesto al que ya se ha elegido, es decir la tendencia natural de los roedores a explorar estímulos que impliquen novedad.

Se ha intentado explicar esta tendencia natural de los roedores a alternar, ya sea debido a procesos neuroanatómicos o neuroquímicos que median este tipo de respuesta (Richman, Dember & Kim, 1987).

Estudios que implican neurodesarrollo muestran que la alternancia espontánea no se presenta en los primeros estadios del desarrollo, las ratas comienzan a alternar alrededor de los 30 días de nacidas, lo cual indica que la alternancia espontánea es una consecuencia de procesos cerebrales que se van desarrollando entre el segundo y cuarto mes de vida (Richman, et al., 1987).

Investigaciones como las de Robert Lalonde (2002) postulan que la exploración de un estímulo ambiental novedoso depende de vías límbicas y no límbicas, incluyendo a cerebro anterior basal, hipocampo, tálamo, corteza prefrontal y estriado dorsal, también como el sistema vestibular y cerebelo.

Diversos trabajos de investigación en los cuales se han lesionado dichas regiones cerebrales o bien se han bloqueado o administrado ciertos neurotransmisores, han permitido comprender y sentar las bases para el estudio neuroanatómico que subyace esta conducta, y que permite sobre todo conocer como es que el cerebro reacciona preferentemente ante los estímulos novedosos (Hughes, 2004).

La tendencia natural de los roedores a la exploración de estímulos novedosos no obstante depende también del grado de ansiedad, esto es, entre más ansiosa se encuentre una rata menor será su capacidad de alternar, y por otro lado también depende de la capacidad de sus memoria espacial, es decir de los intervalos que existan entre una prueba y otra, que permitan que la rata retenga cual fue el brazo que visitó previamente, este tipo de pruebas de intervalos de tiempo suele medir la intensidad de la memoria de trabajo (Lalonde, 2002).

Se han propuesto al menos cuatro procesos fisiológicos que generan la alternancia espontánea: la percepción, atención, memoria y motivación (Richman et al., 1987) la atención es definida como el mecanismo interno por el cual los animales controlan la elección de estímulos que influenciarán su conducta, la percepción y atención son procesos altamente vinculados ya que como es sabido, los animales no perciben todos los estímulos a su alrededor, si no sólo aquellos que logran captar su atención. La probabilidad de que un animal atienda un estímulo sobre otro, depende en gran medida de los aparatos utilizados para su investigación, la clase de estímulo, la especie, el género, edad, entre otros (Richman et al., 1987), en el caso del laberinto T, las ratas tienden a prestar mayor atención a los estímulos espaciales mas allá de aquellos otorgados por el olor (Douglas, 1966).

Cuando una rata entra a un determinado brazo del laberinto requiere el almacenamiento y recuperación de la información, para poder en el siguiente ensayo

realizar alternancia espontánea (Douglas, 1966) (a este proceso de memoria se ha hecho referencia en el capítulo uno).

De tal manera que una rata puede atender, percibir y hacer uso de su memoria para realizar alternancia espontánea, siempre y cuando se encuentre motivado por ese tipo de conducta (Richman et al., 1987), los procesos motivacionales que empujan a las ratas a recorrer un laberinto ha permanecido velados para los investigadores, debido en gran parte a todos los procesos neuroanatómicos y químicos que la motivación conlleva.

Ahora bien, tomando en cuenta que el laberinto T es utilizado para estudiar otro tipo de conducta (por ejemplo la memoria de trabajo espacial), y debido a que en este tipo de experimentos es utilizado un reforzador a fin de incrementar la frecuencia de la conducta operante (generalmente se utiliza comida o agua como reforzador colocado en uno o ambos brazos del laberinto T, para lo cual la rata es privada de alimento o bebida en un periodo previo a la prueba), es frecuente suponer que una vez que la rata encontró alimento en determinado brazo durante la primera prueba, entonces en la segunda prueba elegirá seguramente el mismo brazo, ya que es ahí donde encontró satisfecha su necesidad. Sin embargo generalmente esto no es así, y un alto porcentaje de ratas optan por explorar un ambiente nuevo, a pesar de la privación previa a la que fueron sometidas, de tal manera que sin importar si se utiliza o no un reforzador, este fenómeno es conocido como alternancia.

Para evaluar la alternancia se han usado principalmente dos paradigmas: prueba forzada y prueba libre.

La prueba forzada, consiste en dos ensayos, durante el primer ensayo se cierra de forma aleatoria uno de los brazos, de tal manera que la rata tiene solo una opción, durante el segundo ensayo ambos brazos permanecen abiertos por lo que la rata puede elegir entre ambos brazos, en este tipo de paradigma la tasa de alternancia es muy alta, ya que al tener un brazo cerrado y después descubrirlo abierto, la novedad que implica probablemente sea más elevada que en el otro tipo de prueba libre, es decir, en este protocolo durante ambos ensayos los dos brazos permanecen abiertos. En la prueba libre la tasa de alternancia se ve disminuida en

parte por la tendencia de ciertas ratas a inclinarse ya sea hacia la parte izquierda o derecha de los brazos del laberinto durante todos los ensayos, debido a esto se ha preferido el uso de un procedimiento forzado con el propósito de disminuir la tendencia espacial de la prueba.

Si bien las ratas terminan eligiendo el brazo del laberinto en el cual encuentran el reforzador, esto lo logran tras una serie de entrenamientos y repeticiones de ensayo y error, por lo que los investigadores se preguntan que pasa con la conducta de alternar cuando el reforzador se encuentra en ambos brazos del laberinto, y que sucede fisiológicamente, cuando la naturaleza de los animales por alternar, es sustituida por el aprendizaje de una nueva regla (Richman et al., 1987).