



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Y AGROPECUARIAS**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES**

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

**EFFECTO DE LA LESIÓN BILATERAL DEL NÚCLEO DENTADO
CEREBELAR SOBRE LA CAPACIDAD DEL APRENDIZAJE
Y MEMORIA ESPACIAL EGOCÉNTRICA EN LA RATA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)**

**PRESENTA:
LORENA GAYTÁN TOCAVÉN**

**COMITÉ TUTORIAL:
DRA. MARÍA ESTHER OLVERA CORTÉS (DIRECTORA)
DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ
MTRO. SERGIO MENESES ORTEGA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUEVARA PÉREZ**

Guadalajara, Jal.,

Enero de 2008.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de corazón a todas las personas que hicieron posible la culminación de este proyecto.

Principalmente a Ti Esther, por tu asesoría incansable y siempre tan enriquecedora. MIL GRACIAS ESTHER POR ABRIRME SIEMPRE LAS PUERTAS DE TU LABORATORIO.

Después y no menos importantes a todos mis compañeros del laboratorio que sin proponérselo me ayudaron de corazón. GRACIAS BLANQUITA, GRACIAS CHUCHO, GRACIAS JESUS, GRACIAS FIDEL, GRACIAS JESSY.

Les agradezco también a todos mis amigos que sin pertenecer al laboratorio se preocuparon demasiado por que este proyecto culminara de la mejor forma: Gracias Dafne, Gracias Cris, Gracias Adan, por su compañía, Gracias Nohemí por la fuerza que siempre me diste, Gracias moni por los momentos agradables y gracias Yvonne por que entiendes perfecto esto, y un agradecimiento muy especial a ti Alex, que a pesar de no entender mucho de neurociencias te desvelaste con mígo.

Agradezco también de una forma especial al Dr. Miguel Cervantes y a la Dra. Graciela Letechepia por sus consejos siempre tan sabios, apoyo y cariño que siempre me brindan, Muchas gracias a los dos.

Y por supuesto a Dios y a la naturaleza que me siguen permitiendo escalar esta cima, y darme las ganas por querer seguir adelante.

Y desde luego a mi familia, gracias mamá por siempre apoyarme en todo, gracias Güerito por tu ejemplo, y a ti Jessy que te toco saber que tan pesado de repente fue esta realización.

Gracias al CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE MICHOACAN.

Gracias al Fondo para el Fomento para la Investigación. FOFOMIS

No. De Folio 2005/1/187

Gracias al Laboratorio de NEUROFISIOLOGIA EXPERIMENTAL.

Gracias al CONACYT.

Dr. Burgos le agradezco de corazón todo su apoyo, consejos y tantas experiencias que me enseñaron mitigar el miedo que se siente en esta cima.

GRACIAS...

Quiero agradecer también de manera muy especial al Dr. Sergio Meneses que durante todo este proceso me enseñó tanto, me llevo mucho de ti Sergio, gracias por tu ejemplo tan profesional.

Quiero agradecer también a los Drs. Miguel Ángel Guevara y Marisela Hernández, por la oportunidad que me brindaron al abrirme las puertas de su laboratorio en mi estancia en su ciudad. GRACIAS.

Y en general al Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
Aspectos generales del aprendizaje de procedimiento.....	8
Aspectos generales de la orientación egocéntrica.....	9
ANTECEDENTES.....	12
Núcleos profundos cerebelares.....	15
Aferencias y eferencias cerebelares.....	17
Cerebelo y aspectos no motores.....	19
Núcleo dentado y procesos no motores.....	21
Cerebelo y memoria.....	24
Cerebelo y orientación espacial.....	25
Cerebelo y aprendizaje de procedimiento.....	29
Cerebelo y aprendizaje egocéntrico.....	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
OBJETIVO GENERAL.....	38
OBJETIVOS PARTICULARES.....	38
HIPÓTESIS.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
ESQUEMA DE MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
RESULTADOS (HISTOLOGÍA).....	44
CONDUCTA.....	48
Análisis Intergrupar.....	48
Análisis Intragrupal.....	56
DISCUSIÓN.....	71
CONCLUSIÓN.....	81
REFERENCIAS.....	82

RESUMEN

EFFECTO DE LA LESIÓN BILATERAL DENTADA CEREBELAR SOBRE EL APRENDIZAJE Y MEMORIA ESPACIAL EGOCÉNTRICA, EN RATA.

El aprendizaje de procedimiento es un proceso que implica distintos tipos de habilidades o estrategias necesarias para guiar a los individuos a la localización correcta en el espacio como resultado del enlace de los eventos secuenciales, los cuales se activan de modo automático, como consecuencia de la entrada sensorial propioceptiva generada por la repetición de movimientos, lo que se conoce como aprendizaje espacial egocéntrico. Esta capacidad sufre alteraciones en pacientes con esquizofrenia y autismo, en los que también se ha encontrado la función cerebelar comprometida.

Objetivo; evaluar la función del núcleo dentado cerebelar sobre el aprendizaje y memoria egocéntrica en la rata. Se utilizaron dos grupos de ratas de la cepa Sprague Dawley, un grupo con lesión intradentada con colchicina y un grupo control. Se sometieron a una prueba de aprendizaje y memoria espacial egocéntrica en el laberinto radial. Los animales lesionados fueron incapaces de aprender una secuencia egocéntrica de movimientos después de la lesión dentada, mientras que la memoria de secuencias previamente aprendidas no fue afectada. En conclusión sugerimos que la lesión extensiva bilateral del núcleo dentado no afecta la memoria egocéntrica, sin embargo la lesión evita el aprendizaje de nuevas secuencias, lo que coincide con otros estudios en donde observaron que una deficiencia en de aprendizaje visuoespacial después de daño al cerebelo lateral, es revertida por el preentrenamiento en una tarea de memoria de trabajo.

ABSTRACT

Effects of bilateral lesion of the cerebellar dentate on spatial learning and egocentric memory in the rat .

The involvement of the cerebellum in procedural learning has been demonstrated in visuomotor tasks, as lesion of this area impedes the acquisition of new sequences. Likewise, the lateral cerebellum appears to be involved in acquisition of new sequences. With respect to this, the ventral dentate nucleus constitutes the output pathway of sensory information processed in the lateral cerebellum. Possibly this is the connection with which the cerebellum participates in cognitive processes. The participation of the cerebellar-dentate nucleus in egocentric procedural learning was evaluated after dentate lesions and an impairment of learning was observed. However, dentate participation in the memory for egocentric-based sequences has not been evaluated. The aim of this study was to evaluate the performance of rats with bilateral cerebellar-dentate lesions on learning and memory of egocentric based sequences in a radial maze.

The animals were guided based on self-centered information. This process does not take place because of a simple addition of events occurring if an ordering of these items is learned through the days of training. In visuospatial tasks, at the beginning of the learning, the process is slow, controlled, requires a great deal of attention, and has been associated with dentate activation. Later, the process becomes automatic and the activation of dentate nucleus diminishes. That is, the procedural memory settles down in terms of condition-action, being the condition in which a representation of the stored information that initiates the action (sequence). In conclusion, we suggest egocentric-based sequence learning was dependent on dentate integrity while memory was unaffected by the dentate lesion.

INTRODUCCIÓN

ASPECTOS GENERALES DEL CEREBELO Y EL CONTROL MOTOR.

El estudio del cerebelo resulta apasionante por el interesante papel que juega en el control motor y en procesos cognitivos. Luigi Rolando, en 1809, fue el primer investigador en demostrar que una lesión cerebelar ocasiona alteraciones en la postura y en el movimiento voluntario. Marie Jean Pierre en 1824 demostró que el cerebelo es el responsable de la coordinación motora y la marcha, por lo que desde esta época al cerebelo se le ha relacionado con funciones motoras, descartando inicialmente la posibilidad de su participación en funciones no motoras o cognitivas (Prats, J. 2000). Sin embargo existen evidencias que llevaron a proponer que bajo el mismo mecanismo que el cerebelo regula la ejecución de un movimiento puro, se lleva a cabo la regulación de procesos cognitivos por esta estructura cerebral (Thach,1997) (Schmahmann, 2004).

El cerebelo no inicia de manera directa el movimiento voluntario; no obstante, sí lo regula de manera indirecta al ajustar la salida de los grandes sistemas motores corticales, mediante su influencia sobre los núcleos motores del tallo cerebral y la médula espinal, así como también por las proyecciones que recibe desde neuronas sensoriales primarias del sistema vestibular, y desde áreas de la corteza involucrada en la función sensorimotora M1 y S1, que incluye información propioceptiva y cinestésica que señala la posición del cuerpo en el espacio. Por otro lado el cerebelo envía proyecciones al núcleo ventromedial del tálamo, el cual a su vez proyecta hacia la corteza motora primaria, área promotora y área motora suplementaria. Por lo tanto el cerebelo recibe información acerca del movimiento pretendido desde áreas motoras corticales, y del movimiento real desde receptores sensoriales periféricos que lo capacita para comparar el movimiento pretendido y el ejecutado y modificar los programas motores centrales, de manera que el siguiente movimiento

se ajuste a su objetivo con menos errores. Es por eso que las lesiones cerebelosas no producen parálisis, si no que provocan una perturbación en la coordinación y el balance de los movimientos, así como disminución del tono muscular, a lo que se le conoce como disimetría, es decir los músculos requeridos son activados pero no en una forma sinérgica coordinada.

El mecanismo cerebelar por el cual se propone que el cerebelo lleva a cabo la detección del error se da cuando la entrada de las fibras trepadoras a las células de Purkinje provoca una disminución en la eficacia sináptica en la sinapsis de las fibras paralelas con las células de Purkinje que ha sido llamada depresión de larga duración (DLD). La DLD sucede cuando las células de Purkinje disparan en respuesta a la entrada excitadora de las fibras trepadoras, este disparo provoca una espiga compleja y ésta provoca un breve potencial posináptico excitador en las células de Purkinje en respuesta a la estimulación de las fibras paralelas provocando una espiga simple, una espiga simple codifica el movimiento relacionado con la aceleración y velocidad durante la adaptación, y una espiga compleja codifica los errores del movimiento, es decir ocurren preferentemente durante la modificación de la conducta (Albus, 1971). En acuerdo con la teoría de Marr y albus, al alterar la fuerza sináptica entre las fibras paralelas y las células de Purkinje, estas pueden programar un movimiento correcto, es decir durante un movimiento las fibras trepadoras envían una señal de error, que lo evita con la LDL en la sinapsis paralela-Purkinje, con forme avanza la practica del movimiento, el efecto depresor sobre las fibras paralelas se asocia con el comando central, por lo tanto las fibras trepadoras detectan diferencias entre entradas sensoriales actuales y esperadas, mas allá de un simple monitoreo de información aferente (Albus., 1971).

Con respecto a esto existen datos que sugieren que el circuito del cerebelo es capaz de implementar un “aprendizaje supervisado” que puede ser usado como un modelo interno del ambiente, mapeando la entrada y la salida de la información, lo

que hace posible el evitar algunos errores, prediciendo la salida de la acción que previamente se ejecutó (Doya, 1999).

Se ha propuesto una analogía teórica entre procesos motores y cognitivos, la cual postula que el cerebelo regula el proceso cognitivo apropiado en términos de capacidad, velocidad y consistencia, lo cual es apoyado por la observación de que tras una lesión cerebelar, las funciones cognitivas y motoras no se eliminan, pero se llevan a cabo fuera del punto óptimo (Schmahmman, 2001).

En, este sentido, si consideramos las aferencias al cerebelo, el circuito cerebro-cerebelar (vía núcleo dentado y tálamo) parece ser el candidato para vehicular la información en relación a la función cognitiva, si traducimos funcionalmente estas conexiones, el cerebelo se comporta como un centro de procesamiento de información a través de conexiones bidireccionales desde regiones encargadas de la atención, la percepción visuoespacial, la memoria y de la regulación de funciones ejecutivas. Esta extensa conexión entre corteza cerebral y cerebelo (vía núcleo dentado) particularmente con regiones prefrontales dorsolaterales, constituye el substrato anatómico propuesto de su papel en relación con el mantenimiento de la memoria de trabajo y el aprendizaje de secuencias o aprendizaje de procedimiento (F. Middleton, 1994).

ASPECTOS GENERALES DEL APRENDIZAJE DE PROCEDIMIENTO, EL CEREBELO Y EL NÚCLEO DENTADO CEREBELAR.

El aprendizaje de procedimiento o secuencial se define como la adquisición de habilidades en la ejecución de procedimientos motores y ha sido relacionado con el funcionamiento cerebelar, particularmente en tareas donde se requiere aprender una secuencia visuomotora (Hikosaka, 1999).

Existen además estudios experimentales que sugieren que es necesaria la integridad morfológica y funcional del núcleo dentado cerebelar para llegar a las fases finales de la ejecución de una secuencia visuomotora (Hikosaka, O, 1998), mientras que en otros estudios se ha sugerido la participación del circuito cerebelar en la detección y organización de eventos secuenciales tanto motores como sensoriales (Molinari, 1997).

Sin embargo existen estudios diferentes en donde se ha sugerido que la corteza cerebelar pueda contribuir en fases tempranas del aprendizaje de secuencias, sugiriendo que la parte dorsal del núcleo dentado contribuya en fases finales de este tipo de aprendizaje, el paradigma experimental que se utilizó en este estudio fue una tarea de secuencias visuomotoras, la cual tenían que reproducir sobre un panel de luces que se encendía en un orden predeterminado monos, ellos tenían que apretar el botón correcto antes de que la luz se encendiera (Okihide Hikosaka, y cols 1999).

Además se ha observado que ratas hemiserebelectomizadas no utilizan una estrategia correcta de búsqueda en el procedimiento para encontrar el sitio correcto de una plataforma de escape en el laberinto acuático de Morris, lo que fue evidente ya que los animales no exploran de manera normal y restringen sus movimientos a zonas parciales dentro del laberinto (Leggio, M. G, Neri P, Graciano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L, 1999).

ASPECTOS GENERALES DE LA ORIENTACIÓN EGOCÉNTRICA DE PROCEDIMIENTO RELACIONADA CON EL NÚCLEO DENTADO CEREBELAR.

La habilidad que tiene un individuo para ubicarse, es decir, establecer la relación existente entre él y el medio que lo rodea, esta denominada orientación espacial; y se da como respuesta a las demandas que el medio le exige y son la base de

sobrevivencia del individuo. O'Keefe y Nadel (1978) postularon que los individuos responden a un problema espacial mediante el uso de tres estrategias posibles:

1.) Estrategias de lugar (mapeo cognoscitivo). Con este tipo de estrategia el animal aprende a localizar un lugar o recompensa, por la relación que guarda con otras señales del ambiente e implica la construcción de una representación cognoscitiva del mismo; este tipo de estrategia ha sido relacionada con el funcionamiento normal del hipocampo (McDonald, J.R., 1994).

2.) Estrategias de dirección (de taxón o de señal). En este tipo de estrategia los animales tienden a aproximarse a una señal directamente en dirección a la meta (sea un lugar o recompensa); esta estrategia ha sido relacionada con la integridad del cuerpo estriado.

3.) Estrategias de respuesta (egocéntrica). Mediante ésta, los animales aprenden a localizar un lugar específico en el interior de un laberinto y despliegan una respuesta motora basada en su propia orientación corporal. La adquisición y organización de este tipo de información ha sido relacionada con un sistema de memoria que incluye a la región dorsal del núcleo caudado-putamen (McDonald, J.R., 1994) (Oliveira, M G, 1997).

Con respecto a la estrategia egocéntrica, cuando se utiliza solamente la información egocéntrica para realizar el aprendizaje de procedimiento, estamos hablando del aprendizaje espacial egocéntrico de procedimiento (Petrosini, L., 1998). Este aprendizaje en procesos de orientación espacial, representa los hábitos necesarios para guiar al animal a la localización correcta en el espacio.

Así, el aprendizaje espacial egocéntrico se caracteriza por ocurrir en ausencia de señales ambientales, se define como la capacidad de orientarse en el espacio utilizando la relación que establece el individuo entre su posición y su propio movimiento (Petrosini, 1998).

Previamente demostramos que a diferencia de lo que pasa con la información visuo-espacial, la integridad del núcleo dentado cerebelar es necesaria para la adquisición eficiente (aprendizaje) de información egocéntrica. Esto fue observado al evaluar el aprendizaje de una secuencia basada en información egocéntrica luego de lesionar bilateralmente el núcleo dentado cerebelar, lo que produjo un retraso en el aprendizaje de los animales con lesión dentada, evidente en la ausencia de reducción del número de errores cometidos durante la prueba, al momento de desplegar el orden correcto de la secuencia (Gaytán, T, Olvera, C, 2004).

Sin embargo, con respecto a la información visuoespacial como fue mencionado previamente, la participación del núcleo dentado ha sido asociada a la memoria de procedimiento, en este estudio utilizaron un procedimiento o secuencia visuo motora, en la que a monos se les presentaban módulos en los cuales se encendían botones en una secuencia predeterminada, los autores observaron mayor actividad del núcleo dentado cerebelar en fases finales del aprendizaje de esta secuencia, por lo que propusieron que el núcleo entado y la parte posterior de los ganglios basales forman parte del circuito que sustenta el almacenamiento de la secuencia en la memoria de procedimiento (O. Hikosaka, K, Miyashita, S, Miyachi, K, Sakai, X, Lu, 1998).

Con base en lo anterior, en este trabajo fue evaluada la participación del núcleo dentado cerebelar tanto en el aprendizaje como en el recuerdo de secuencias basadas en información egocéntrica, utilizando un modelo animal (rata) y el laberinto radial de Olton mediante un paradigma que obligó a los animales a utilizar solamente información egocéntrica en la resolución de la tarea. De éste modo se evaluó, en base a la utilización de información egocéntrica, el aprendizaje de una secuencia nueva antes y después de la lesión al núcleo dentado cerebelar y el recuerdo de una secuencia aprendida antes de la lesión dentada.

La hipótesis que propusimos fue que los animales con lesión dentada bilateral, presentarían un impedimento tanto en el aprendizaje de una nueva secuencia de respuestas basadas en información egocéntrica, como en el recuerdo una secuencia aprendida antes de la lesión.

Los resultados que obtuvimos fueron independientes al sitio de la lesión al núcleo dentado cerebelar es decir la lesión unilateral y bilateral provocó deficiencias tanto en la utilización de información egocéntrica como en la de procedimiento de la secuencia, durante el aprendizaje.

Los grupos con lesión bilateral y unilateral mostraron deficiencias en el aprendizaje de una nueva secuencia, reflejo de una deficiente utilización de información egocéntrica y de procedimiento, ya que no disminuyeron el número de errores ni aumentaron el índice G, el cual indica el enlace de la secuencia.

Por otro lado, el grupo con lesión unilateral al núcleo dentado, al cual se sometió al recuerdo (memoria) de la misma secuencia, no mostró diferencias en su recuerdo después de la lesión.

Con respecto al grupo con lesión bilateral, al momento de someterlo al recuerdo de la misma secuencia, mostró mayor eficiencia tanto en la utilización de la información egocéntrica como en el enlace de los cuatro eventos que formaron la secuencia.

Así pues, considerarlo un mero controlador de la producción motora, es sin duda minimizar su potencial, por lo que en este estudio analizamos la participación del núcleo dentado cerebelar en uno de los procesos cognitivos con los cuales se le ha relacionado; el aprendizaje de secuencias en base a información egocéntrica, por otro lado evaluaremos también el almacén de este tipo de información.

ANTECEDENTES

ANATOMÍA GENERAL DEL CIRCUITO CEREBELAR.

La superficie cerebelar presenta numerosas circunvoluciones transversales paralelas denominadas folias, las cuales lo atraviesan de un lado a otro. Dos surcos longitudinales más prominentes forman una franja también longitudinal y estrecha llamada vermis que separa a los hemisferios cerebelosos izquierdo y derecho. El área de los hemisferios mas cercana al vermis se denomina zona intermedia, al resto del hemisferio se denomina hemisferio lateral (figura 1) (Bear, M, 1998).

El cerebelo se encuentra dividido además en tres lóbulos separados por fisuras transversales, la fisura principal situada en la superficie dorsal, separa a los lóbulos anterior y posterior que juntos forman el cuerpo del cerebelo. La fisura posteroextrema situada en la superficie ventral separa el cuerpo del lóbulo floclonodular el cual establece conexiones con el sistema vestibular (Kandel, 1996).

Macroscópicamente el cerebelo está compuesto de una capa externa de sustancia gris, que posee una estructura sencilla de tres capas constituida por cuerpos celulares de cinco tipos de neuronas, estrelladas, de canasta, de Purkinje y de Golgi, todas ellas de naturaleza inhibitoria; y las células granulares, de naturaleza excitadora. La capa mas externa de la corteza cerebelosa se denomina capa molecular, aquí se encuentran las células de canasta y estrelladas las cuales se encuentran dispersas entre los axones excitadores de las células granulares; los axones de las células granulares en ésta capa discurren paralelos a lo largo de las folias por lo que reciben el nombre de fibras paralelas (Kandel, 1996).

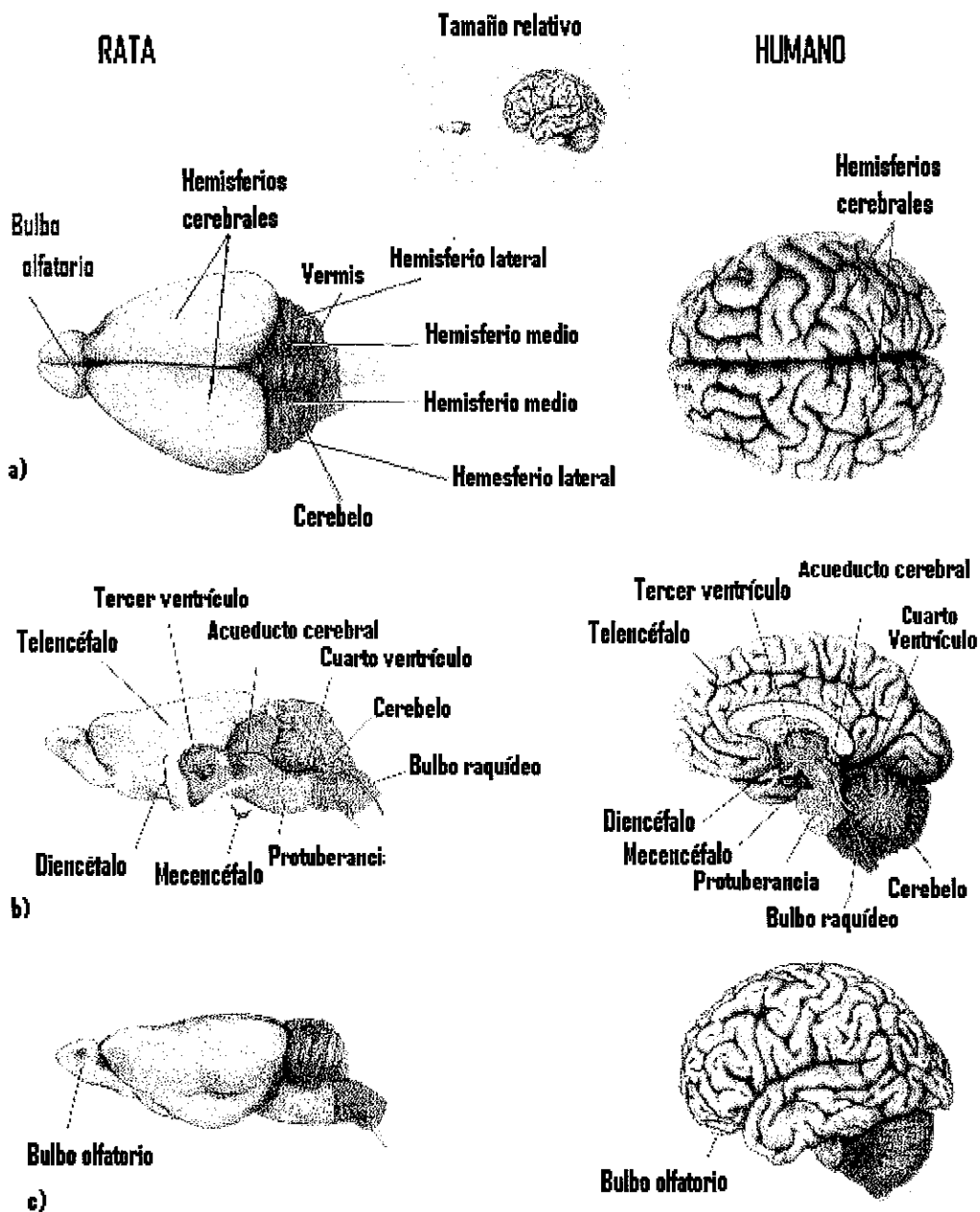


Fig. 1 Comparación anatómica del encéfalo de rata y el encéfalo humano. A) vista dorsal. B) vista sagital media. C) vista lateral. Tomado de Mark F. Bear y cols., 1998.

En esta capa también se encuentran las dendritas de las células de Purkinje, ya que sus cuerpos celulares constituyen la capa subsiguiente denominada capa de células de Purkinje las cuales forman una única hilera. Las células de Purkinje se

caracterizan por presentar un amplio árbol dendrítico, y constituyen la única vía de salida de la información de la corteza. Las sinapsis que establecen estas células con las neuronas de los núcleos profundos cerebelares se caracteriza por ser de naturaleza inhibitoria y ocurre con una muy alta frecuencia (Cicirata, F, Zappala, A, Serapide, M, y Parenti, R, 2005).

La capa más interna o capa granular contiene un gran número de neuronas pequeñas densamente agrupadas (alrededor de 10^{10} neuronas) denominadas células granulares, en el borde más externo hay células de Golgi (Kandel, 1998) (figura 2 y 3).

El cerebelo cuenta además con una capa de sustancia blanca en el interior, constituida por axones mielinizados, y bajo ésta 3 pares bilaterales de núcleos profundos: fastigial, interpuesto y dentado, de los cuales parten la mayoría de las salidas del cerebelo, éstos proyectan directa o indirectamente vía tálamo a sus células diana, principalmente ubicadas en regiones motoras de la corteza cerebral y del tronco del encéfalo, además envían proyecciones a corteza prefrontal vía tálamo dorso medial y ventro-lateral (Paul, J. Cordo, 1997) (Middleton y Strick, 2001).

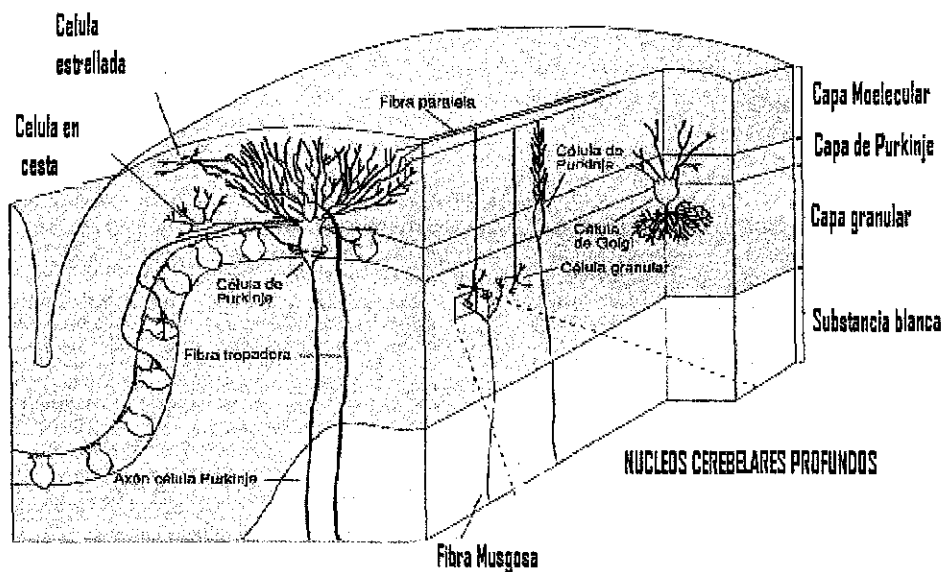


Fig. 2. Citoarquitectura cerebelar en una única folia. Erick Kandel y cols., 1998.

NÚCLEOS PROFUNDOS CEREBELARES

Con respecto a la evolución filogenética del cerebelo, éste ha evolucionado al máximo sólo en humanos con 260 folias, en pigmeos 22 folias, en reptiles sólo hay vermis, y en anfibios y teleósteos el cerebelo es sólo una hoja con aurículas laterales. La filogenia de los núcleos profundos cerebelares se encuentra significativamente mas desarrollada en los primates superiores, en humanos el núcleo dentado contiene el 90% del total de las células nucleares y el 10% restante lo componen las células del núcleo interpuesto y el núcleo fastigial, en cambio los anfibios presentan sólo un núcleo profundo cerebelar (Mario, Ubaldo, 2002).

Dentro de los núcleos profundos existen células gabaérgicas; las cuales envían aferencias preferentemente hacia la oliva inferior (OI) y células glutamatérgicas las cuales proyectan a la médula, de aquí se dirigen hacia tálamo. El primer par de núcleos es el fastigial, está situado en lo profundo del vermis, recibe información

de éste y la envía a sistemas descendentes mediales y participa en la estancia perpendicular y en la locomoción. El otro par de núcleos es el interpuesto situado en la zona media de cada hemisferio cerebelar, por lo que recibe información de la corteza media de los hemisferios y la proyecta a regiones medulares y troncoencefálicas las cuales se encuentran involucradas en el estiramiento muscular y en los reflejos oculares. El núcleo interpuesto se encuentra involucrado en el procesamiento de información que controla los músculos de los miembros distales.

A la interacción anatómo-funcional de éstas estructuras cerebrales (vermis, núcleo fastigial, parte media de los hemisferios y núcleo interpuesto) se le denomina espino-cerebelo que contribuye substancialmente a la codificación de las características temporales y espaciales, para la ejecución de un movimiento.

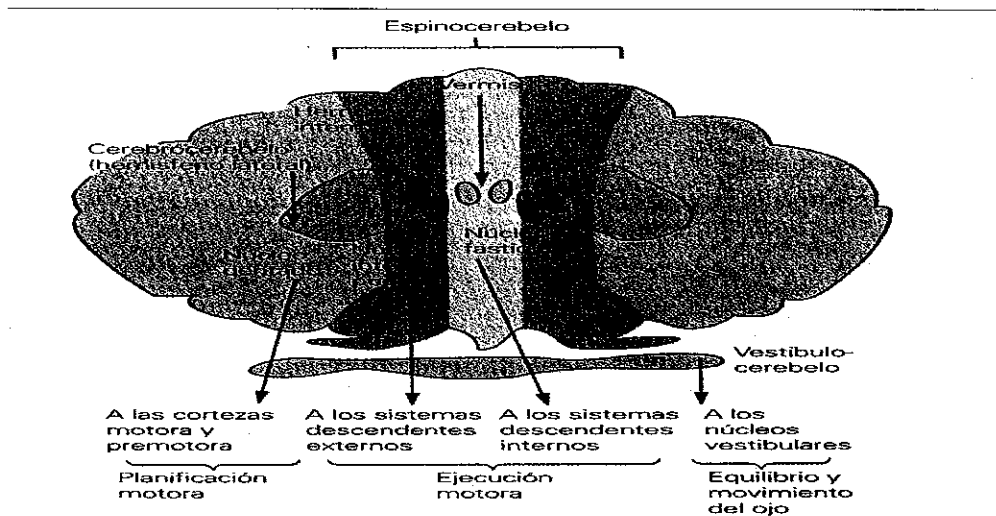


Fig. 3. Corte coronal del cerebelo donde se ilustran sus tres sistemas funcionales. Erick Kandel y cols. 2000.

El último par es el dentado, situado en la parte lateral de los hemisferios cerebelares, sus conexiones eferentes van hacia la parte ventrolateral del pedúnculo cerebelar superior y hacia tálamo, dicho núcleo recibe información de la corteza cerebelar de los hemisferios laterales, y conecta fundamentalmente con regiones motoras, premotoras y prefrontales de la corteza cerebral, las cuales envían información de regreso hacia el núcleo dentado mediante un relevo en el núcleo pontino (NRTP). En conjunto a esta área cerebelar y al núcleo dentado se les denomina cerebro-cerebelo, y más que en la ejecución este sistema se encuentra relacionado con la planificación e iniciación de los movimientos, así como en ensayos mentales de las acciones motoras complejas y en la valoración consciente de los errores del movimiento, se ha sugerido que la comunicación entre éstas estructuras es el fundamento de la participación del cerebelo en procesos cognitivos (Dennos, Rains, 2002).

La información que circula a través de la corteza del cerebelo, llega ulteriormente a los núcleos profundos, que junto con los núcleos vestibulares, emiten toda la salida de información del cerebelo (Kandel, E, 1996).

AFERENCIAS Y EFERENCIAS CEREBELARES

El cerebelo recibe información desde la periferia, y de todos los niveles del sistema nervioso central. Las vías de entrada, establecen sinapsis con las neuronas de los núcleos profundos y de la corteza cerebelosa.

La información es procesada en el cerebelo a través de un circuito en el cual participan sus componentes celulares, fibras y núcleos. Dentro del circuito cerebelar la actividad de las células de Purkinje, las únicas neuronas eferentes de

la corteza cerebelar, está determinada por dos tipos de entradas aferentes excitadoras: las fibras musgosas y las fibras trepadoras.

La principal entrada aferente la constituyen las fibras musgosas que provienen de los núcleos pontinos, principalmente de los núcleos reticular pontis tegmenti (NRTP) y el núcleo basilar pontino (BPN) ipsi y contralaterales, y de la médula espinal su frecuencia de disparo es alta, estas fibras establecen contacto sináptico con las células granulares, cuyos axones se proyectan a la capa molecular, donde se bifurcan en fibras paralelas, éstas fibras se cruzan y establecen contacto excitador con las dendritas de una fila de células de Purkinje como ya se había mencionado párrafos arriba.

Las fibras trepadoras, la otra entrada excitadora hacia la corteza cerebelosa, penetran a la corteza y se enrollan alrededor del cuerpo y las dendritas de las células de Purkinje, donde establecen numerosos contactos sinápticos también excitadores con las zonas proximales de las dendritas. Estas fibras provienen del núcleo inferior de la oliva contralateral y de núcleos vestibulares del bulbo raquídeo, su frecuencia de disparo es baja (1Hz).

Ambos tipos de fibras envían ramas colaterales de sus axones a los núcleos cerebelosos profundos, y estas vías colaterales forman el circuito cerebeloso excitador más importante, la fuerza sináptica de éste circuito se encuentra modulada continuamente por un circuito inhibitorio indirecto a través de la corteza cerebelar (Kandel, 1996).

Las fibras trepadoras establecen una fuerte entrada excitadora sobre las dendritas proximales de las células de Purkinje (Ito, 1984).

Estas sinapsis son uno a uno, es decir una fibra trepadora inerva a una célula de Purkinje, sin embargo durante el desarrollo las células de Purkinje son inervadas por múltiples fibras trepadoras (Sho Kakizawa, Miwako Yamasaki, Masahiko Watanabe, y Masanobu Kano, 2002). Por lo que existen períodos críticos para la eliminación de estas sinapsis, y un desajuste en esta fase conduciría a un deterioro permanente en la función cerebelar, por otro lado parece ser que el fenómeno que sustenta esta eliminación es la actividad neuronal mediada por receptores NMDA (Sho, Kakizawa y cols. 2000).

La eliminación de las sinápsis de las fibras trepadoras ocurre en paralelo con otros eventos en el cerebelo, incluyendo la migración de las células granulares, la formación de las sinápsis de las fibras paralelas y el crecimiento de las dendritas de las células de Purkinje. (Ito, 1984; Altman and Bayer, 1997).

CEREBELO Y ASPECTOS NO MOTORES

Al inicio del siglo XIX se realizaron numerosos estudios de ablación cerebelar donde se describieron deficiencias intelectuales y mentales, desde conducta aberrante, baja inteligencia e irritabilidad, hasta demencia y psicosis (Akelaitis., 1938). Con el objetivo de entender esta dualidad cerebelar, existen estudios donde se ha registrado intracelularmente el núcleo dentado en gatos anestesiados, para investigar la entrada cerebral hacia este núcleo. En este estudio se observó una entrada excitadora de la corteza cerebral, específicamente de las áreas prefrontal dorsolateral (46d), prefrontal medial (9m), y prefrontal lateral (9l). Lo anterior sugiere que estas áreas corticales son blanco de la salida cerebelar (Frank, A., 2001).

También se han observado proyecciones recíprocas con el cerebelo lateral y el área 8 (corteza orbito-frontal (Schmahmann and Pandya., 1997).

Dichas vías presentan un punto de relevo vía el núcleo pontino (NRTP) y otro en la oliva. El significado funcional de esta entrada excitadora de núcleos pontinos hacia los núcleos dentados la discuten en relación a mecanismos del control motor por parte del cerebelo (Shinoda y cols.,1993), proponiendo que el núcleo dentado es la base anatómica bajo la cual el cerebelo controla características del movimiento y no el movimiento per se.

Con respecto a lo anterior, en 1970 se iniciaron numerosos estudios con gran interés de discernir el papel del cerebelo en funciones no motoras, a partir de teorías psicologistas realizadas por Jean Piaget, Gruber y Voneche; quienes postulaban que el movimiento se encuentra intrínsecamente relacionado con un incremento emocional así como con información sensorial. Lo anterior se demostró experimentalmente con la privación materna a primates neonatos, técnica idónea para disminuir la entrada de información somato-sensorial. Las características patológicas que los animales presentaron fueron movimientos de vaivén y golpeteo de la cabeza, reflejo de una deaferentación sensorial en un periodo crítico. Esta disminución de entrada sensorial provocó hiperreactividad en neuronas cerebelares, lo que generó patrones de movimiento inusual (vaivén), por lo que concluyeron que el cerebelo participa en procesos emocionales y sensoriales (Prescott, J., 1971).

Prescott llegó a la conclusión de que el cerebelo participa en el desarrollo emocional, y lo propuso como un sistema regulador e integrador para procesos motores y sensori-emocionales.

Existe evidencia que sugiere que el cerebelo es parte esencial del circuito neural involucrado en la adaptación de un movimiento dirigido, la adaptación depende de correcciones motoras y sensoriales, donde la información sensorial constituye el único predictor de error, la adaptación del movimiento ocurre como consecuencia del manejo que el cerebelo tiene con la salida sensorial actual y la

deseada en los comandos visuo-motores (Ya-weng Tseng., 2007). La predicción de errores sensoriales ocurre cuando un comando motor inicial se genera pero este no empata con la respuesta sensorial esperada, en algunas tareas estos errores sensoriales se han monitoreado y se ha observado una salida motora corregida, conforme avanza la práctica del movimiento.

NÚCLEO DENTADO Y PROCESOS NO MOTORES

Con respecto la participación del cerebelo lateral, en procesos no motores, existe una hipótesis, la cual dice que éste no se activa por el movimiento per-se, y que en cambio es fuertemente activado durante la adquisición y discriminación de información sensorial ya que se requiere para procesar datos sensoriales (Gao, JH 1996).

Con respecto a lo anterior existe también evidencia de que el cerebelo lateral se encuentra relacionado con el procesamiento cognitivo, en experimentos en los que se evaluó la interacción funcional con técnicas de imagenología enfocada en la conexión del núcleo dentado con corteza prefrontal y corteza parietal superior vía tálamo, que constituyen un importante substrato para la participación del cerebelo en la cognición humana. Los autores encontraron una activación coherente de éstas regiones cerebrales (Allen G. 2005), lo que permitió fortalecer la proposición de que el cerebelo lateral actúa en concierto con corteza prefrontal para integrar diferentes actividades cognitivas realizada con anterioridad (Castro S. et al 2003).

En la actualidad se ha acumulado evidencia que relaciona la participación del circuito cerebelar en funciones cognitivas de alto orden como la generación del lenguaje (Riva, D., 1998). Con respecto a esto existe evidencia de afección cognitiva lingüística posterior a infartos hemisféricos cerebelosos, en este caso se documenta una pérdida importante de la estructura del lenguaje, con agramatismo

y numerosos errores por omisión de vocablos así como en la conjugación de verbos. Se piensa que las operaciones sintácticas complejas se representan en áreas de asociación posteriores y necesitan una modulación temporal proporcionada por un sistema complejo, en el cual interviene el cerebelo, se sugiere que así como el cerebelo interviene en el control de movimientos para hacerlos precisos, podría participar de manera semejante en el procesamiento temporal del lenguaje, con la representación mental de la estructura de las frases, (Sacrens, M., 1996). Lo que podría deberse a las múltiples conexiones del núcleo dentado hacia distintas áreas no motoras del SNC, como las conexiones con los núcleos ventrolaterales del tálamo y de ahí con diferentes regiones del lóbulo frontal así como con el área de Broca en corteza prefrontal inferior, por lo que se propone la existencia de una activación simultánea de regiones infero-laterales del cerebelo con el área 45 de Broca para la modulación del lenguaje (Leiner HC, Leiner AL, Dow 2006).

Por otro lado existe también evidencia de su participación en procesos de atención, en procesos emocionales, en trastornos de la personalidad, en distintos tipos de memoria, en orientación y aprendizaje espacial, en el aprendizaje de secuencias, entre otras funciones no motoras (Petrosini, L. Leggio, M. G., Molinari, M. 1998 and Tach , W. T. 1997).

Con respecto a la participación cerebelar en procesos de atención se ha encontrado relación entre el autismo infantil y la patología cerebelar, causada por una disminución del número de células de Purkinje y en menor grado de los núcleos cerebelosos profundos (Barman., 1985 y Kemper., 1998) en esencia éstas patologías cerebelares consisten en una disminución de células de Purkinje, junto con anomalías de la oliva y de los núcleos cerebelosos profundos.

En este sentido niños y adultos con patología cerebelar asociada con el autismo infantil, mostraron deficiencias en tareas que requerían una alternación

rápida de atención entre estímulos de diferente dimensión (Akshoomof y Courchesne y cols., 1992, 1994) en otros estudios mediante técnicas de neuro-imágen en sujetos sanos observaron que la corteza cerebelar lateral incrementa su actividad

cuando los sujetos prestan atención a información sensorial específica (Allen, G. Buxton 1997) o cambian la atención entre diferentes categorías visuales (Le, T.H. y cols., 1998) (Kemper TL, Bauman N., 1998).

Con respecto a la oliva inferior se propone que conjuntamente con el cerebelo actúen como mediadores del tiempo interno en el rango de milisegundos en los procesos, tanto motores como cognitivos (Keele, Ivry 1990).

Durante el curso de un movimiento, la salida cerebelar provoca un disparo sincrónico y rítmico en los ensambles de neuronas olivares y dentadas, se conjetura que la misión de este ensamble neuronal es controlar el "timing" cognitivo (Welsh, 2005) (Duo, Xu, 2006). "Timing es la habilidad para producir intervalos consistentes en movimientos basados en una representación interna de tiempo" (Jörn Diedrichsen., 2007).

Por otro lado con respecto a los trastornos de personalidad se ha reportado un síndrome llamado síndrome afectivo cognitivo cerebelar (SAC) producido por lesiones cerebelares posteriores y en vermis, el cual se caracteriza por producir en los individuos deficiencias en la capacidad de concentración y memoria reciente, abstracción pobre, labilidad afectiva, juicio social erróneo y vulnerabilidad a la estimulación ambiental (Hamilton N. G, Frick, R. B, Takahashi, T, Hooping, M. W, 1983). Se postula que esto es el resultado de un mal funcionamiento de los circuitos cerebelo-prefrontal, cerebelo-postero-parietal, cerebelo-supero-temporal al igual que un mal funcionamiento entre el cerebelo y el sistema límbico, la destrucción de éste circuito puede deteriorar el procesamiento de respuestas

emocionales, por lo que la interconectividad de estas áreas afecta el procesamiento afectivo y cognitivo (Schmahmann, J.D, Sherman J.C, 1998).

CEREBELO Y MEMORIA

Por otro lado el cerebelo participa también en distintos tipos de memoria, como la memoria de trabajo. El concepto de memoria de trabajo fue desarrollado para enfatizar el papel funcional de la memoria de corto tiempo, como parte de un sistema integrador para retener y manipular información durante la ejecución de tareas cognoscitivas, este tipo de memoria se utiliza en situaciones en las que un animal necesita retener información cambiante a través de varios ensayos en un lapso corto de tiempo (Endel, T. y Fergus, I, 2000). Existe evidencia que confirma que durante la memoria de trabajo, existe un incremento en el flujo sanguíneo en cerebelo lateral, en el hipocampo, en el tálamo, en la corteza del cíngulo anterior, en la corteza frontal inferior, y en la corteza parietal inferior y superior (Keil, L. G, 1996).

El fenómeno de almacenar información es la habilidad de "re-aprender" algo más rápido que la primera vez, lo cual es una propiedad de los sistemas de aprendizaje.

Durante un entrenamiento de re-adquisición, el recuerdo se hace aparente porque el re-aprendizaje ocurre mucho más rápido que el aprendizaje original. La existencia del almacenamiento de información, se da durante el entrenamiento de extinción, la fase de extinción pareciera provocar una fuerza excitadora o plasticidad residual (Reberg, 1972) (Schactman, 1985) (Kehoe, 1988).

En este sentido, se ha propuesto que al presentar un estímulo condicionado existe un incremento en la actividad de los núcleos profundos del cerebelo, que es necesario para dar la respuesta condicionada, si posterior a esto se da un periodo

de extinción la actividad en los núcleos profundos disminuye y después un periodo de readquisición el incremento en la actividad de los núcleos profundos aparece de nuevo durante la re-adquisición "plasticidad residual" o recuerdo (Ohyama, T, 2006).

CEREBELO Y ORIENTACIÓN ESPACIAL

Por otro lado también, se ha encontrado participación del circuito cerebelar en la orientación espacial, dicha capacidad se conceptualiza como el proceso de mantener una trayectoria durante el desplazamiento de un lugar a otro, y depende de la recolección y procesamiento de la información que un individuo adquiere del ambiente con respecto a la posición que tiene dentro del espacio (Poucet, B, 1993).

La habilidad para orientarnos y navegar a través del ambiente terrestre representa un gran cambio neuronal o plasticidad cerebral, lo cual es común en todos los vertebrados.

Las sensaciones de movimiento que llegan por medio de la vía auditiva, órganos otolíticos y los canales semicirculares nos dan un marco de referencia egocéntrico para poder navegar y acelerar en el espacio, Yakuseva., 2007 observó que las células de Purkinje y los núcleos cerebelares profundos representan una población homogénea que codifica la inercia del movimiento, procesando información de la ubicación que tenemos en el espacio, es decir en una transformación espacial y temporalmente integrada, lo cual es crítico para realizar movimientos exactos de la cabeza permitiendo la aceleración lineal durante la navegación lo que da mayor probabilidad de una navegación exitosa.

Dentro de las acciones que permiten la orientación espacial se encuentra el aprendizaje espacial que cuando se evalúa experimentalmente, se define como la

capacidad de adquirir información acerca de posiciones dentro de un laberinto con la finalidad de obtener una recompensa o reforzador (Poucet, B. 1993).

Para que se lleven a cabo eficientemente tareas de navegación (movimiento dirigido de un lugar a otro en el espacio) y por consiguiente se logren procesos de orientación espacial, el cerebelo se encuentra involucrado en distintos tipos de memoria y aprendizaje. Se ha encontrado evidencia de su participación en el establecimiento del aprendizaje de lugar, que se define como la capacidad de localizar un punto fijo en el espacio con respecto a la configuración de las señales espaciales que se encuentran en el mismo. En este sentido los autores utilizaron el laberinto acuático de Morris, con el objetivo de que ratas encontraran la posición de una plataforma de escape, los resultados mostraron que los animales con hemisferectomía o cerebelectomía completa nunca ubicaron la posición de la plataforma ya que su conducta consistió en la realización de movimientos en la periferia del laberinto, mientras que animales control restringieron su ruta principalmente al cuadrante donde se encontraba la plataforma dentro del laberinto.

Los autores sugirieron que el cerebelo participa en este tipo de aprendizaje a través del procesamiento, y coordinación de la información visuo-motora (Milak, M. S, 1997).

Además de la evidencia anterior ha sido sugerido que el cerebelo participa en la expresión de conductas espaciales, de la siguiente manera:

El circuito cerebelar modula la orientación espacial, al adquirir y retener estrategias motoras y visuo-espaciales, que le permitan a cualquier individuo perfeccionar sus movimientos para lograr el objetivo asignado en poco tiempo.

Por otro lado el cerebelo participa en el aprendizaje y orientación espacial al adquirir información de su entorno, a través de varias repeticiones de una tarea, ya que establece conexiones con estructuras encargadas de la memoria y el

aprendizaje espacial, las cuales procesan y retienen la información espacial y motora, que previamente permitió la ejecución exitosa de alguna tarea (Milak, M. S, 1997).

El cerebelo es muy importante para la adquisición de estrategias de exploración que se encuentran relacionadas con el dominio del espacio, ya que, en la capacidad de orientación se requiere la habilidad de navegar espacialmente, lo que requiere la interacción estrecha de la información ambiental (sensorial) y de las acciones exploratorias (motoras) lo que encaja en la función de integración sensori-motora clásicamente atribuida al cerebelo (Petrosini, L. Leggio, M. G, Molinari, M, 1998).

Con respecto lo anterior, Mark Schram (2007) investigó sobre las áreas cerebrales relacionadas con eventos sensoriales provocados por movimientos que los autores denominaron "auto-movimientos" de naturaleza egocéntrica y eventos sensoriales provocados por movimientos generados externamente, los egocéntricos o internos ocurrieron cuando los sujetos realizaban un movimiento con los ojos cerrados, sin retroalimentación visual, y los movimientos generados externamente ocurrieron cuando a los sujetos se les presentaba una retroalimentación sensorial visual al mismo tiempo que realizaban el movimiento. Los autores observaron mayor activación del circuito parieto-cerebelo lateral durante auto- movimientos, y propusieron que esta activación esta relacionada con la entrada propioceptiva. En otro estudio que comparó la realización de movimientos guiados externa o internamente, fue observada la activación de ganglios basales, área motora suplementaria, corteza motora cingulada, corteza parietal inferior, opérculo frontal y el núcleo dentado cerebelar, cuando los movimientos fueron generados internamente (Debaere F, 2003).

En relación a esto mismo se ha sugerido que la actividad cerebelar puede estar relacionada en procesos de "timing motor" específicamente cuando los movimientos son auto-iniciados (Bloin, J. S, 2004).

El cerebelo posee conexiones con regiones cortico-frontales y parietales, el sistema límbico y con colículos superiores, áreas cuya participación en la organización de capacidades visuo-espaciales es ampliamente conocida (Schmahmann, J. D, 1996) en éste sentido la lesión cerebelar produce una pérdida completa de la capacidad para aprender estrategias de exploración del espacio (Yamaguchi, S. Tsuchika, H, Haggard P, 1998) (Joyal, C. C, 1996). Se ha demostrado que el circuito cerebelar está participa en el almacenamiento y el recuerdo de estrategias de exploración (Caston. J; y cols., 1997). Esto podría estar relacionado con una incapacidad para retener la información sensorial de corto plazo que permitiría la exploración del

ambiente, y con la deficiencia en el despliegue de estrategias motoras adecuadas ya que existe evidencia de que el cerebelo lateral se activa simultáneamente con la corteza frontal para integrar actividades cognitivas como memoria sensorial de corto tiempo y estrategias de planeación motora (Castro-Sierra E, 2003).

Actualmente la participación del cerebelo en procesos cognoscitivos está sustentada por varios estudios en los cuales se ha lesionado al cerebelo parcial o totalmente.

Existe evidencia que demuestra diversas deficiencias conductuales luego de la lesión total o parcial del cerebelo. Entre ellas, el deterioro en la ejecución de tareas espaciales, disminución en la capacidad de orientación espacial, deficiencias de la memoria, y bajo nivel de exploración. En un experimento que consistió en una prueba de orientación espacial, en la cual las ratas tenían que localizar la posición

de una plataforma visible dentro de un laberinto acuático, los animales lesionados presentaron un desempeño deficiente (Yamaguchi, y cols., 1998).

En este sentido se ha observado que la eliminación experimental de las células granulares, las células de Purkinje o bien la cerebelectomía provocan deficiencias en la atención visuoespacial, que da como resultado deficiencias en la adquisición de información (Gandhi y cols., 2000).

CEREBELO Y APRENDIZAJE DE PROCEDIMIENTO

Existen estudios que relacionan al cerebelo con otro tipo de aprendizaje como lo es el aprendizaje visuo-motor de procedimiento; que se define como la adquisición de habilidades en la ejecución de procedimientos motores (Petrosini, L. Y cols., 1998) en procesos de orientación espacial éste tipo de aprendizaje representa las habilidades necesarias para guiar al animal a la localización correcta en el espacio como resultado del enlace de los eventos secuenciales (Arrollo, E. y cols., 1999).

Las estructuras neurales comunes a los aprendizajes asociativos o de secuencias, motores y de hábitos son evolutivamente arcaicas, lo cual tiene sentido si se considera que hasta los animales más simples aprenden respuestas automáticas ante estímulos (Correa M. 2007).

Las estructuras implicadas en el aprendizaje asociativo son estructuras estriadas (neo y paleoestriado) que reciben y proyectan a otras regiones motoras (AMS, APM, M1) del encéfalo, a núcleos mesencefálicos y a corteza motora y prefrontal, especialmente a corteza límbica. Muchos de estos núcleos tienen en común la neuromodulación ejercida por el sistema de neurotransmisión de dopamina.

Se ha propuesto que el cerebelo se encuentra involucrado en el aprendizaje de las habilidades que impliquen una continua retroalimentación de información interna o externa acerca de los errores efectuados durante el procedimiento asociativo (Morgado I. 2005).

Por otro lado como ya se mencionó el aprendizaje de procedimiento constituye una capacidad de ejecución implicada en el aprendizaje de distintos tipos de habilidades o estrategias, éstas se activan de modo automático, ante las demandas de una tarea, es decir se desencadena una serie de repertorios motores o estrategias cognitivas, que se llevan a cabo de modo inconsciente. Este tipo de aprendizaje se incorpora al sistema de procedimiento de manera gradual, el grado de adquisición depende de la cantidad de tiempo empleado en practicarlo. La adquisición de una habilidad lleva consigo que ésta se realice óptimamente sin demandar demasiados recursos atencionales, así que dicha habilidad se lleva a cabo de modo automático. De modo que la unidad que organiza la información almacenada en la memoria procedimental es la regla de producción que se establece en términos de condición-acción, siendo la condición una estimulación externa o una representación de ésta en la memoria de corto plazo (Squire, L. R. Y cols., 1998) (Tulvin, E. Y cols., 1990), lo cual desencadenaría la acción.

Las características de éste tipo de memoria son importantes a la hora de desarrollar una serie de reglas que al aplicarse permitan obtener una buena ejecución en una tarea (Squire, L. R. Y cols., 1998). A este tipo de memoria se le ha llamado "hábito".

Mishkin y cols (1987) acuñaron el término 'hábitos' como el procesamiento de información no cognitivo el cual no está basado en el conocimiento, sino en conexiones automáticas entre un estímulo y una respuesta (E-R).

El aprendizaje de hábitos se ha tratado en muchas ocasiones como un aprendizaje motor y, aunque en muchos casos, las destrezas motoras y los hábitos motores comparten la característica de ser una secuencia motora más o menos

compleja, la principal diferencia entre los dos está en el control que ejerce el estímulo que desencadena la iniciación de esta secuencia motora. En los hábitos, la secuencia se inicia de una manera más automática, más compulsiva (memoria) con respecto a las destrezas motoras, que se desencadenan de una manera más voluntaria (inicio del aprendizaje) (Di Chiara., 2002).

Con la práctica, las respuestas instrumentales se transforman en respuestas de hábito o automáticas basadas en asociaciones. Así, se convierten en respuestas más rápidas, menos dependientes de control cognitivo. Sin embargo, esto no supone una ausencia total de control, ya que si el contexto cambia, tras numerosas repeticiones, la respuesta deja de ser adaptativa, se vuelve desde la modalidad de hábito a la modalidad de aprendizaje instrumental basado en las consecuencias de la respuesta. Así, se cambiaría a una nueva respuesta que resultase más adaptativa. La estabilización de la nueva asociación y su repetición llevarían a un nuevo hábito (Di Chiara., 2002).

La participación del cerebelo en el aprendizaje de procedimiento ha sido demostrada utilizando como paradigma, las tareas visuo-motoras. En estas tareas visuomotoras los individuos aprenden a realizar una secuencia de movimientos basada en información sensorial visual, después con el entrenamiento, el aprendizaje se vuelve automático.

La lesión de los hemisferios laterales del cerebelo afecta el tiempo de reacción que se necesita para resolver tareas de carácter visuo-motor, ya que en estas condiciones no se asocia normalmente la respuesta motora con el estímulo visual y por lo tanto la ejecución del sujeto es deficiente (Hikosaka, O y cols., 1998). Además, la inactivación del núcleo dentado cerebelar en monos produce una ejecución deficiente en secuencias previamente aprendidas sin afectar la adquisición de nuevas secuencias, por lo que se sugiere que el núcleo dentado es

utilizado para almacenar o recuperar memorias de procedimiento en fases finales del aprendizaje (Hikosaka et al., 1998).

CEREBELO Y APRENDIZAJE EGOCÉNTRICO

Existe una teoría que postula que el cerebelo enlaza o liga el contexto sensorial y propioceptivo (información egocéntrica) de las secuencias motoras ejerciendo un control sobre las mismas, en base al manejo de información sensorial de alta calidad. Así mismo, se ha sugerido que el cerebelo tiene un papel en la preparación y anticipación de respuestas motoras experimentadas con anterioridad en función de la información recibida del medio, y así es capaz de identificar secuencias (Hernández Muela 2005).

La experiencia o el recuerdo almacenado induce en el cerebelo la creación de un modelo interno de respuesta, con respecto a esto J. R. Anderson fundamentó ésta teoría diciendo que éste modelo interno consiste en un conjunto de producciones las cuales se consideran componentes procedimentales organizados de forma secuenciada, e indicó tres etapas para la adquisición de una habilidad para el aprendizaje procedimental.

-Etapa declarativa

-Etapa de procedimiento

-Etapa de composición

Según ésta teoría todo nuevo conocimiento es inicialmente codificado bajo una forma declarativa, es decir que concientemente un sujeto la puede repetir, en

donde posteriormente en la etapa de procedimentalización (fases iniciales del aprendizaje de la secuencia) se crean gradualmente nuevas producciones o nuevo conocimiento, y cada nuevo conocimiento debe secuenciarse lo que forma la etapa de composición donde se unifica la secuencia, al finalizar ésta etapa la secuencia se vuelve más rígida y por lo tanto poco modificable; esto requiere de práctica intensa para llegar a la automatización (E. M. Arrollo y cols., 1999).

En éste sentido, se ha observado que una lesión cerebelar unilateral focal impide severamente el aprendizaje de procedimiento de una tarea visuo-motora, ésta misma lesión afecta la detección de una secuencia (aprendizaje de procedimiento implícito) y la adquisición del conocimiento declarativo acerca de ella (aprendizaje de procedimiento explícito). Este estudio realizado en pacientes con lesiones cerebelosas focales, la activación cerebelar izquierda fue mas evidente durante el aprendizaje de procedimiento y disminuyó una vez que el procedimiento fue aprendido, en cambio en el hemisferio derecho se observo claramente la activación del núcleo dentado durante el aprendizaje y la ejecución de la secuencia. Los autores discuten sus resultados en base a que las eferentes cerebelares están lateralizadas y que las deficiencias motoras son mayormente ipsilaterales (Molinari, M. Y cols., 1997).

Además en estudios con niños y adolescentes con autismo se han encontrado deficiencias en el establecimiento del aprendizaje de procedimiento (Mostofsky, S. H. Y cols., 2000), mientras que experimentalmente se ha observado que la lesión completa del núcleo dentado produce desorganización de los elementos de procedimiento de la navegación espacial (Gandhi, C. C. Y cols., 2000), además existe otro estudio en donde demostraron que se requiere de la integridad de este núcleo para utilizar eficientemente la información egocéntrica, al momento de aprender una nueva secuencia motora (Tocaven, L., 2004).

Deficiencias semejantes se han observado en ratones mutantes que sufren la pérdida de células de Purkinje (MC Donald, J. R. y cols., 1994) y en ratas luego de la remoción completa del cerebelo lateral (Joyal C. C. y cols., 1996). En éste sentido, aquellas regiones que se hayan relacionadas con la organización del aprendizaje y memoria de procedimiento como las áreas neocorticales prefrontales, corteza parietal posterior, surco temporal superior y regiones motoras y premotoras, envían aferentes al cerebelo lateral (vía neocorteza- puente-cerebelo) (Middleton y Strick., 2001). Mientras que vías eferentes de información cerebelar alcanzan áreas neocorticales principalmente áreas frontales, prefrontales y parietales, las cuales proceden del núcleo dentado (vía tálamo). Así el cerebelo lateral y particularmente el núcleo dentado se encuentran anatómico-funcionalmente situados dentro de los circuitos que se han propuesto como soporte de las funciones cognoscitivas por parte del cerebelo. Por otro lado Robert S. Dow en 1942, realizó estudios anatómicos, en los cuales determinó que el núcleo dentado cerebelar está fraccionado en dos componentes, en base a propiedades de tinción. La área lateral del núcleo (neo- dentado) que es filogenéticamente más reciente que su parte medial, coincide evolutivamente con áreas de asociación frontales y parietales (Dow, 1942).

Con respecto a lo anterior, existen evidencias clínicas y experimentales de que el núcleo dentado se encuentra involucrado en el almacenamiento y recuperación a largo plazo de la memoria de procedimiento (Hikosaka, O. y cols., 1998) (Pascual Leone y cols., 1992). No obstante éstos mismos autores han reportado que el núcleo dentado participa en la ejecución de secuencias visuomotoras ya aprendidas, mientras que no es necesario para la adquisición de nuevas secuencias visuo-motoras, lo que contrasta con lo encontrado para el cerebelo lateral el cual participa solo para la adquisición de nuevas secuencias.

Por lo que los trabajos que explican como son los mecanismos de memoria en el cerebelo, sugieren que nuestra capacidad para re-aprender es mucho mas rápida que el aprendizaje original; debido a una plasticidad persistente en los núcleos cerebelares como una forma de memoria residual.

Como se explicó párrafos arriba el aprendizaje de procedimiento se basa en la adquisición de estrategias al ejecutar una secuencia motora, ello explica, en parte, la posible participación cerebelar en un tipo de aprendizaje de procedimiento; el aprendizaje egocéntrico, ya que éste se logra en un punto donde se incluye el desarrollo de estrategias egocéntricas, es decir el marco de referencia espacial que los sujetos utilizamos para mover los ejes de nuestro cuerpo como un punto de referencia, para codificar trazos espaciales en la memoria. Estas propiedades físicas, y funcionales, de nuestro cuerpo, determinan la accesibilidad de poder ubicarnos egocéntricamente debido al establecimiento de representaciones en la memoria de escenas perceptuales que no contienen objetos (Avrramides MN 2006).

Con respecto a lo anterior cabe mencionar la estrategia denominada "praxis" la cual consiste en la localización de un punto en el espacio a partir de información propioceptiva lo que constituye un tipo de asociación sensori-motora, a lo cual se le denomina aprendizaje espacial egocéntrico (Mc. Donald y cols., 1994).

Este tipo de aprendizaje se caracteriza por ocurrir en ausencia de señales ambientales de modo que el aprendizaje egocéntrico se logra utilizando solamente información propioceptiva es decir la proveniente de articulaciones vísceras y músculos (Poucet, 1993) y así el aprendizaje egocéntrico se define como la capacidad de orientarse en el espacio, utilizando la relación que establece el individuo entre su posición y su propio movimiento corporal (Trullier, O, et al., 1997).

En este tipo de aprendizaje los individuos aprenden a localizar un lugar específico en el interior de un laberinto, y despliegan una respuesta motora basada en su propia orientación corporal, la adquisición de éste tipo de información ha sido relacionada con un sistema de memoria que incluye a la región dorsal del núcleo caudado-putamen (estriado dorsal) (Anguiano R. et al., 2007).

Por otro lado la información propioceptiva o egocéntrica de nuestro cuerpo es una fuente integradora y actualiza información propioceptiva de todas las modalidades sensoriales, sugiriendo que el efecto de observar nuestro propio cuerpo nos ayuda a orientarnos en el espacio (Whiteley, 2007) Por lo tanto este tipo de aprendizaje se basa en la asimilación de información proveniente de movimientos corporales o información propioceptiva como estrategia, al sujeto le dará bastante información que le permita estimar su posición con respecto al mundo conocido (Trullier, O, et al., 1997).

Con respecto a la organización egocéntrica previamente hemos demostrado que a diferencia de lo que pasa con la información visuo-espacial el núcleo dentado es necesario para la adquisición eficiente de esta, en el aprendizaje de nuevas secuencias motoras basadas en este tipo de información. Brevemente, el experimento consistió en el aprendizaje de una secuencia de posiciones (brazos) reforzadas, basada en información egocéntrica (que era la única disponible para los animales) en el laberinto radial de Olton. Lo que observamos fue que los animales con lesión en el núcleo dentado cerebelar tuvieron un retraso en el aprendizaje de la secuencia, con respecto a los grupos testigo y control (Gaytán T, Olvera C, 2004). Sin embargo, en el trabajo anterior evaluamos el número de errores cometidos por los animales sin considerar un índice claro de secuenciación de eventos. Ya que a la fecha no se ha determinado si éste núcleo participa en el almacenamiento (memoria) de la información egocéntrica secuencial, en el

presente trabajo evaluamos el aprendizaje y memoria de secuencias egocéntricas antes y después de la lesión bilateral del núcleo dentado cerebelar, considerando además del número de errores cometidos, una variable que refleje la capacidad de enlazar eventos en secuencia por parte de los animales experimentales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pese a la evidencia de la participación cerebelar en la organización de funciones espaciales por un lado, y por el otro en la adquisición y establecimiento de la memoria de procedimiento; y que el cerebelo lateral y particularmente el núcleo dentado son una parte clave del procesamiento de ambas capacidades cognitivas, existe poca información acerca de la participación de estas áreas cerebelares en el aprendizaje espacial de procedimiento egocéntrico. Este paradigma conductual representa un tipo de memoria de procedimiento de la información espacial; por lo que es de esperarse la participación del núcleo dentado en su organización.

Previamente demostramos que a diferencia de lo que pasa con la información visuo-espacial, en la cual este núcleo no tiene participación en el aprendizaje, sólo la tiene en la memoria; el núcleo dentado cerebelar es necesario para el aprendizaje eficiente de secuencias motoras basadas en información egocéntrica, independientemente del sitio de la lesión, sin embargo no se ha determinado si este núcleo participa en el almacenamiento de dicha información. Por lo anterior, en este estudio se determino si el núcleo dentado cerebelar participa o no en el almacenamiento de la información egocéntrica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la participación de núcleo dentado cerebelar en el aprendizaje y la memoria de secuencias basadas en información egocéntrica.

OBJETIVOS PARTICULARES

Evaluar el aprendizaje egocéntrico de procedimiento después de una lesión bilateral del núcleo dentado cerebelar.

-Evaluar la memoria egocéntrica de procedimiento después de una lesión bilateral del núcleo dentado cerebelar.

HIPÓTESIS

-La lesión bilateral del núcleo dentado cerebelar de la rata ocasionará un impedimento en la adquisición del aprendizaje espacial egocéntrico así como en la memoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 56 ratas macho de la sepa Sprague Dawley, de 250 a 350gr. Todos los animales fueron entrenados en el aprendizaje de una secuencia y posteriormente divididos en cuatro grupos; dos grupos control; uno para evaluar aprendizaje (n =14) y el otro para evaluar memoria (n = 14), a los cuales se le realizó una cirugía simulada y la aplicación de solución vehículo (agua tri-distilada); y dos grupos experimentales uno para evaluar aprendizaje (n = 14) y otro para evaluar memoria (n = 14), a los cuales bajo anestesia con pentobarbital (1ml/2.5kg ip.), se les realizó una lesión neurotóxica bilateral del núcleo dentado con colchicina (2µg disueltos en 0.2 µl de agua tridestilada con una velocidad de flujo de 0.1 µL/min) un neurotóxico que induce apoptosis ya que provoca la acumulación de heterodímeros de tubulina, los cuales bloquean el ensamble de microtubulos y provoca fragmentación del DNA. Después del procedimiento quirúrgico los animales fueron sometidos a una prueba de aprendizaje de una nueva secuencia, o al entrenamiento en la misma secuencia que aprendieron preoperativamente.

Para las pruebas conductuales se utilizó el laberinto radial de 8 brazos, rodeado por una cortina negra para evitar la entrada de cualquier estímulo sensorial extra laberinto, además los puntos de inicio de la secuencia fueron rotados dentro del

laberinto para evitar la orientación en base a estímulos auditivos u olfativos; de manera que la prueba está diseñada para que los animales aprendan la secuencia de brazos recompensados solamente en base a información propioceptiva.

Los ocho brazos del laberinto parten de una arena central, cada brazo puede ser cerrado con una puerta guillotina y al final de cada uno se encuentra un contenedor en el cual se coloca el cereal de frutas que se les da a los animales como reforzador.

Una semana antes de iniciar las pruebas en el laberinto, las ratas fueron pesadas y se sometieron a la reducción del consumo de alimento diario (5g de alimento/100g de peso vivo de la rata) al 80% con el propósito de que sintieran hambre a la hora de iniciar la prueba conductual. La prueba consistió en dos días de habitación de 10' de duración por día. El primer día la habituación al laberinto ocurrió con los 8 brazos abastecidos y el segundo sólo con 5 brazos luego de obstruir 3 brazos. La prueba constó de dos sesiones de 4 ensayos (secuencia de 4 brazos) de 5 minutos cada uno con un intervalo inter-sesión de 20 minutos, durante 13 días.

En la fase de aprendizaje pre-lesión en el ensayo 1 la rata se soltó del brazo de inicio (brazo indicado con una estrella en la imagen) y el brazo abastecido era el 7, en el ensayo 2 se soltó del brazo inicio, y el brazo abastecido era el 3, en el ensayo 3 el único brazo abastecido fue el 6 y en el ensayo 4 el único brazo abastecido fue el 4; ésta constituyó una de las dos secuencias utilizadas en el experimento (Fig. 4), la otra secuencia utilizada fue 6,3,4,7; ambas se aplicaron de manera contrabalanceada a los 4 grupos de animales.

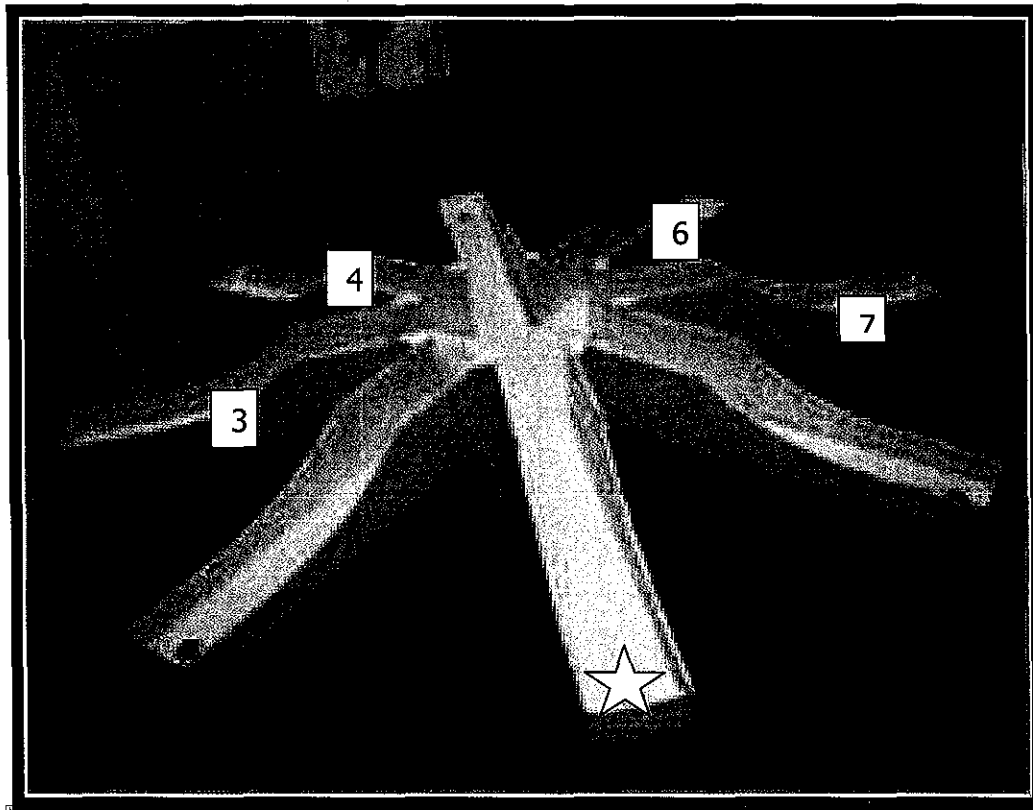


FIG. 4 Laberinto radial que muestra el brazo de inicio y los tres brazos bloqueados durante la prueba.

Posterior al entrenamiento se les realizó la cirugía dentada bilateral a los dos grupos y tras 15 días de recuperación fueron sometidas a una segunda prueba o entrenamiento postsesión, según correspondieran al grupo de aprendizaje (nueva secuencia) o memoria (misma secuencia).

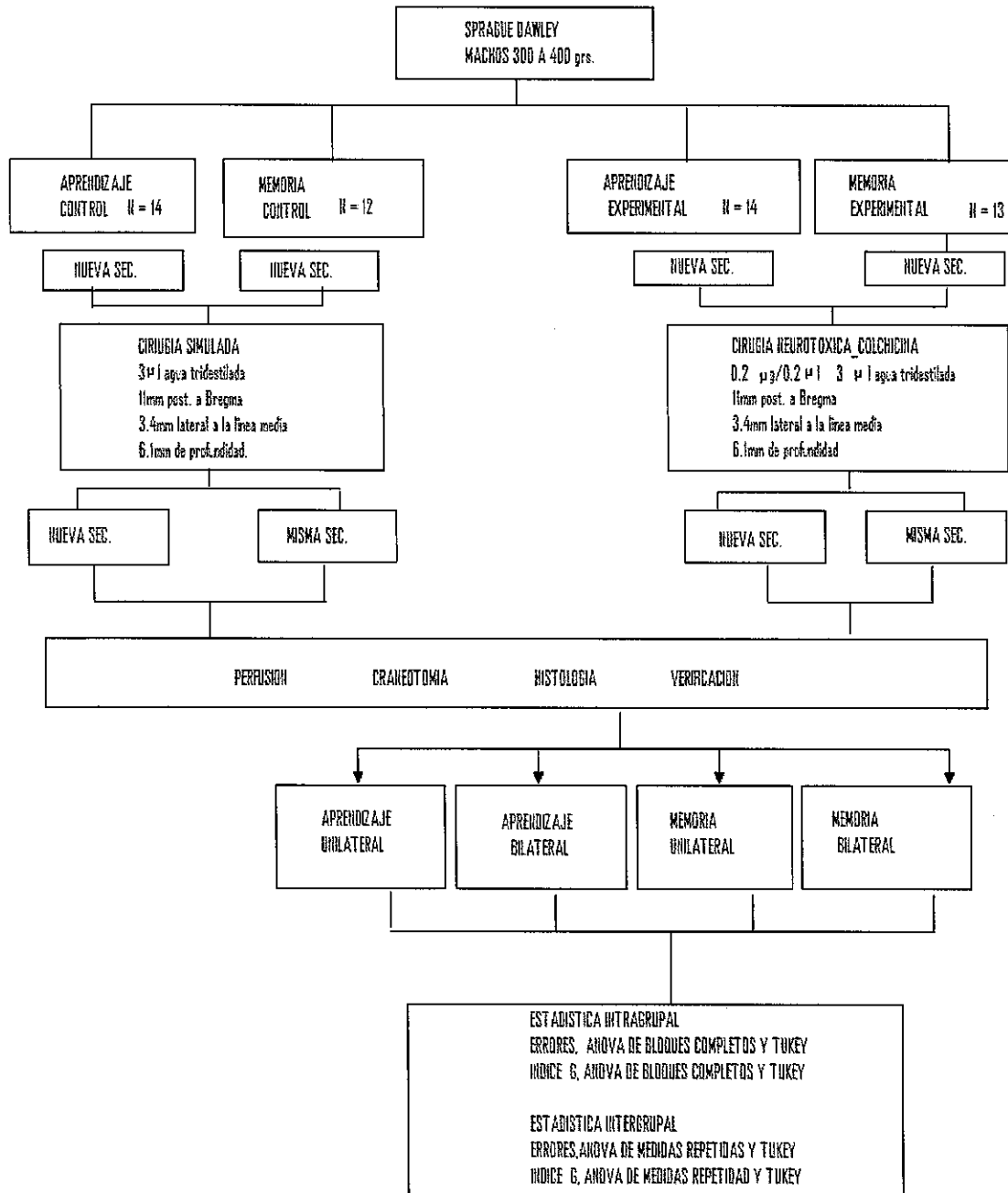
Cuando las pruebas finalizaron, la ratas fueron perfundidas intracardiamente, con dos soluciones fosfatos al 0.1M, pH 7.4 la primera de ellas contenía heparina como anticoagulante (1000U/lt) y procaína como vasodilatador (1gr/lt) (solución lavadora) y la segunda (solución fijadora) con formaldehído al 4%. Luego de una craneotomía fue obtenido el cerebelo del conteniendo al núcleo dentado para incluir en parafina. Se realizaron cortes coronales de 10 μ m para posteriormente

teñirlos con el colorante violeta de cresilo, a partir de estos cortes se verificó la extensión de la lesión bajo microscopía óptica.

Finalizadas las pruebas conductuales se analizó el número de errores cometido por los animales en cada sesión y además consideramos una medición que describiera el número de elementos incorporados a la secuencia por parte del animal. Este índice consistió en dividir 1 entre el número de errores cometidos durante las dos sesiones de cuatro ensayos diarios, el puntaje máximo que pueden obtener los animales es de 4 puntos (este índice lo llamaremos índice G, en lo sucesivo) e indica que el animal realizó la elección de los 4 brazos correctos (una secuencia de 4 eventos) sin cometer errores.

Se registró el número de errores y el puntaje del índice de la secuencia cometidos por las ratas de cada grupo por cada y día de entrenamiento, y se realizaron promedios de su desempeño dividiendo los 13 días en 5 bloques. El primer bloque lo conformó el puntaje obtenido por los animales el día 1 de entrenamiento (desempeño inicial antes de aprender) y los bloques 2 al 5 consistieron en 3 días de entrenamiento agrupados (2-4, 5-7, 8-10, 11-13). Se realizaron comparaciones intragrupal para conocer las curvas de aprendizaje de los animales comparando el número de errores y de puntos obtenidos el bloque 1 (el primer día) con respecto a los bloques subsecuentes mediante un ANOVA de bloques completos y Tukey como prueba pareada. La comparación intergrupar del número de errores y puntajes cometidos por bloque, se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas y Tukey como prueba pareada.

ESQUEMA DE MATERIAL Y MÉTODOS.



RESULTADOS

HISTOLOGÍA

Ya que en el análisis histológico de la extensión de la lesión se observó una pérdida parcial unilateral y bilateral en el núcleo dentado de los animales del grupo experimental (Fig. 5 y 6) los animales fueron agrupados en un grupo con lesión Unilateral y un grupo con lesión Bilateral.

Se esquematizó el área de máxima pérdida neuronal con respecto a donde no se observó pérdida neuronal, tanto en la lesión unilateral como bilateral (Fig. 5 y 6)

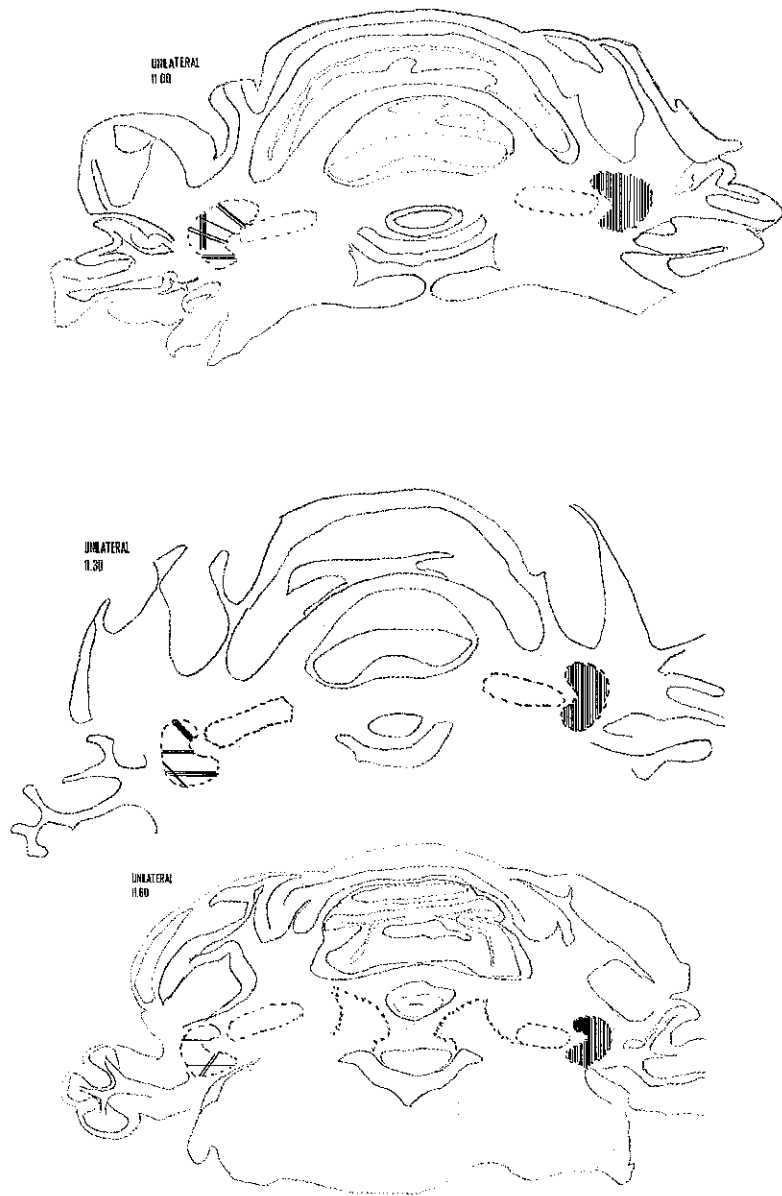


Fig. 5 Esquema de la máxima extensión (área blanca sin líneas) de la lesión del grupo experimental unilateral. Coordenadas 11.00, 11.30, 11.60mm posterior a bregma.

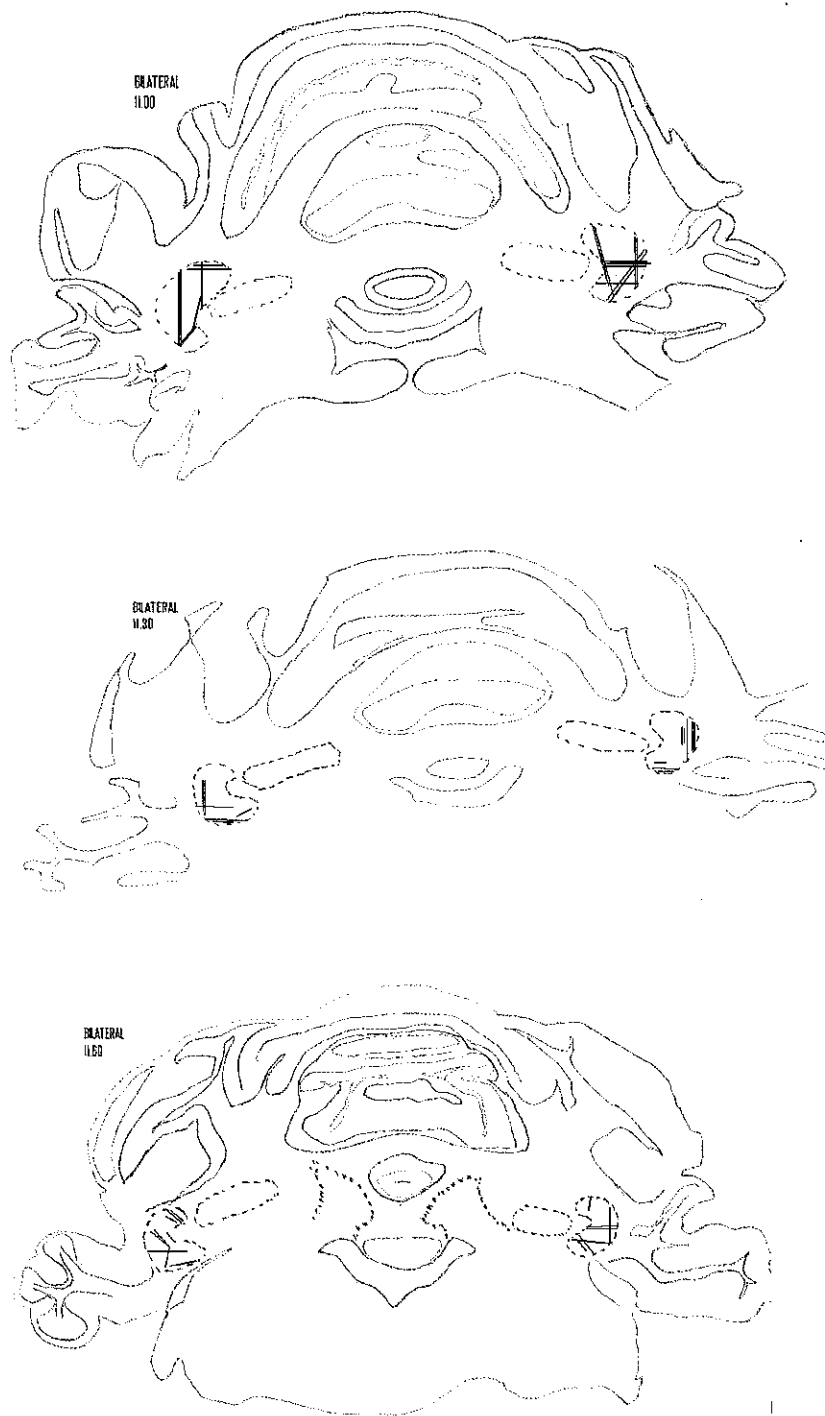


Fig. 6. Esquema de la máxima (área blanca sin líneas) extensión de la lesión del grupo experimental bilateral. Coordenadas 11.00, 11.30, 11.60mm posterior a bregma.

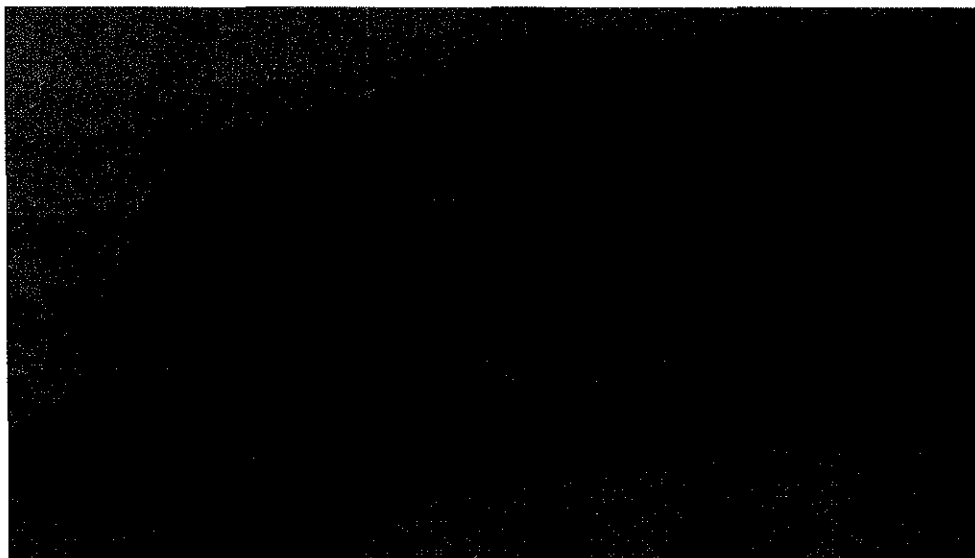


Fig. 7. Micrografía de la tinción con la técnica de violeta de Cresilo, de un animal del grupo control.



Fig.8. Micrografía de la tinción con la técnica de violeta de Cresilo, de un animal del grupo con lesión unilateral.

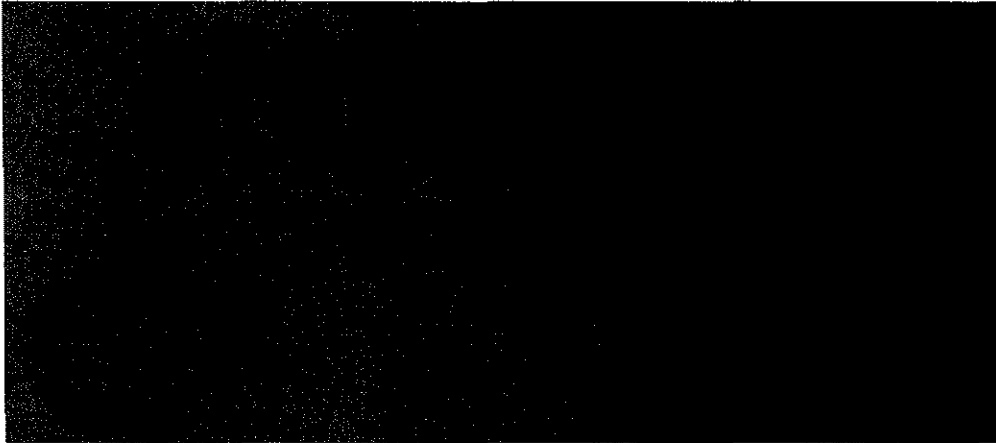


Fig. 9. Micrografía de la tinción con la técnica de violeta de Cresilo, de un animal del grupo con lesión bilateral.

CONDUCTA

Para todos los análisis estadísticos el número de errores de los 8 ensayos diarios durante los trece días de entrenamiento se agruparon en cuatro bloques de tres días cada uno (bloques 2 al 5) y el primer día de entrenamiento formó el bloque número uno ya que representa el desempeño de los animales antes de que se haya llevada a cabo aprendizaje alguno.

ANÁLISIS INTERGRUPAL DE LA PRUEBA DE APRENDIZAJE

El análisis intergrupar del número de errores y puntaje del índice G, de los tres grupos (control, unilateral, bilateral) mostró lo siguiente:

En relación al número de **errores** cometidos por los animales de los tres grupos, antes y después de la lesión; no observamos diferencias con respecto al

grupo [$F(1,48) = 0.042, p = 0.839$], ni en la interacción de los factores grupo y prueba [$F(1,48) = 0.634, p = 0.430$]; o en la interacción de los factores grupo, prueba, y bloque [$F(4,192) = 0.257, p = 0.905$] (fig. 10).

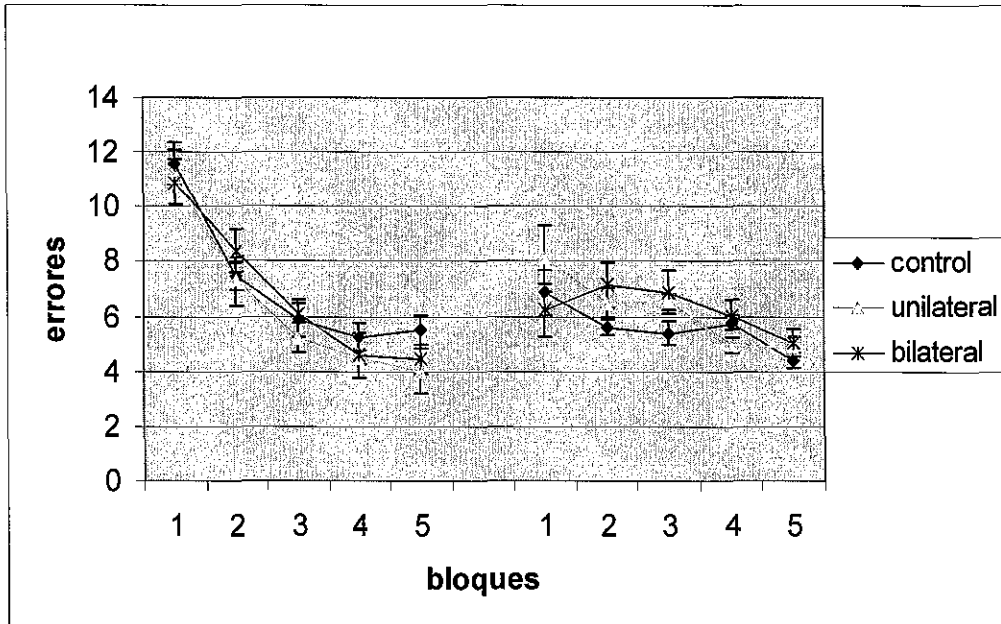


Fig. 10. Comparación intergrupual del número de errores cometidos por los animales del grupo control ($n = 12$), unilateral ($n = 6$) y bilateral ($n = 8$) en la prueba de aprendizaje, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

Al analizar el puntaje del índice G, tampoco observamos diferencias significativas por prueba [$F(1,48) = 0.073, p = 0.788$]; en la interacción grupo por prueba [$F(1,48) = 0.298, p = 0.587$]; o en la interacción grupo, prueba y bloque [$F(4,92) = 0.396, p = 0.812$] (fig. 11).

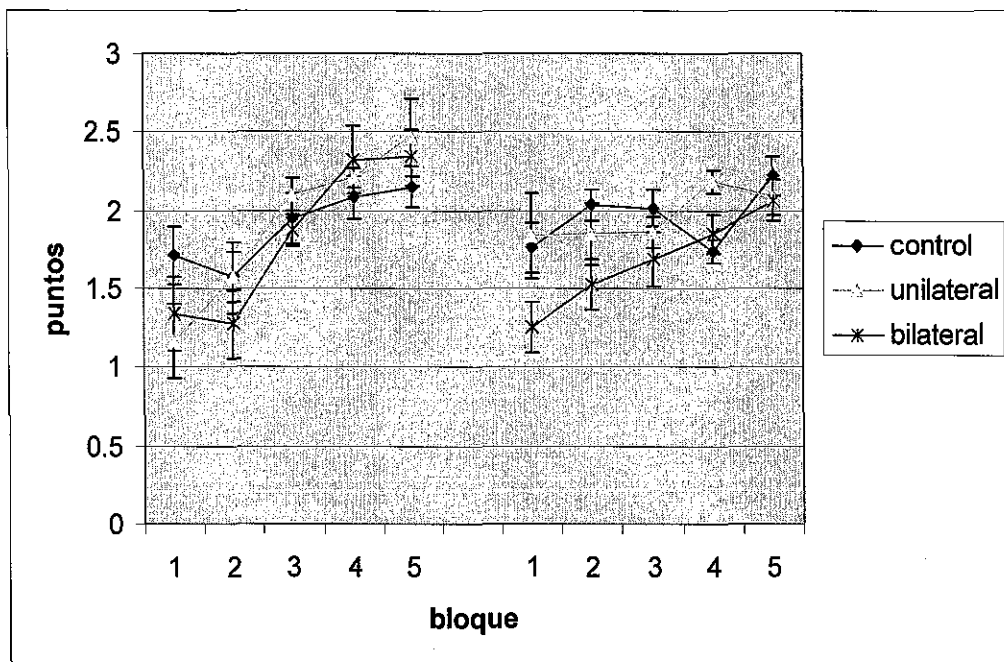


Fig. 11. Comparación intergrupala de los puntos del índice G, obtenidos por los animales del grupo control (n = 12), unilateral (n = 6) y bilateral (n = 8) de la prueba de aprendizaje, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

ANÁLISIS INTERGRUPAL DE LA PRUEBA DE MEMORIA

En relación al número de errores cometidos por los animales de los tres grupos, antes y después de la lesión; observamos que tanto con respecto al grupo [F (1,46) = 3.242, p = 0.078] como a la interacción grupo y prueba [F (1,46) = 3.137, p = 0.083] hubo una tendencia que no alcanzó el nivel asignado de 0.05. Con respecto a la interacción de los factores grupo, prueba y bloque no encontramos diferencias significativas [F (4,184) = 0.105, p = 0.981] (fig. 12).

Al analizar el puntaje del índice G entre los tres grupos, tampoco observamos diferencias significativas por prueba [F (1,46) = 0.972, p = 0.329] ni tampoco en la interacción grupo por prueba [F (1,46) = 0.996, p = 0.324] (Fig. 13).

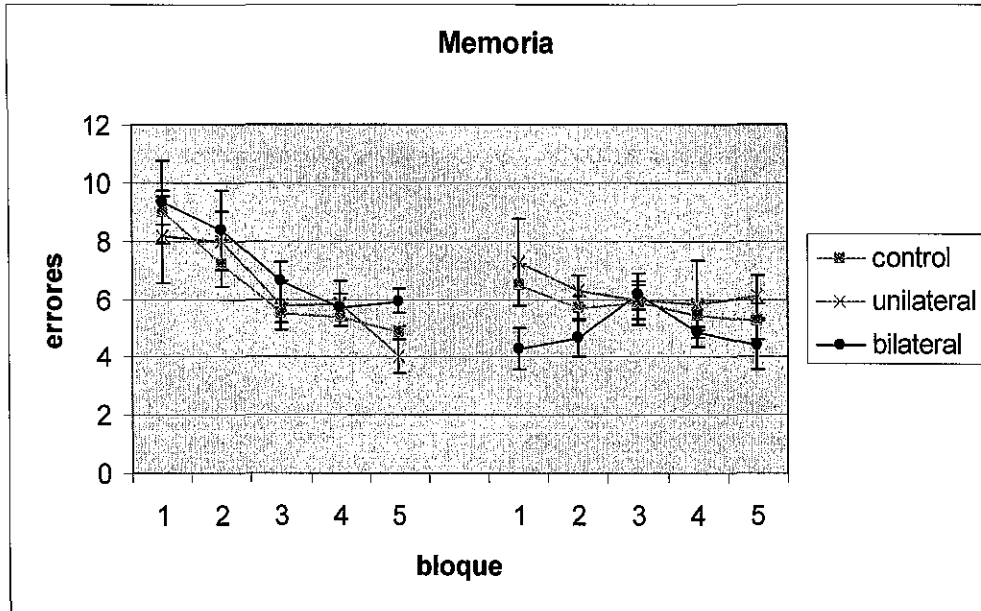


Fig. 12. Comparación intergrupual del numero de errores, del bloque uno con respecto a los subsecuentes, cometidos por los animales del grupo control (n = 12), unilateral (n = 6) y bilateral (n = 7) memoria, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

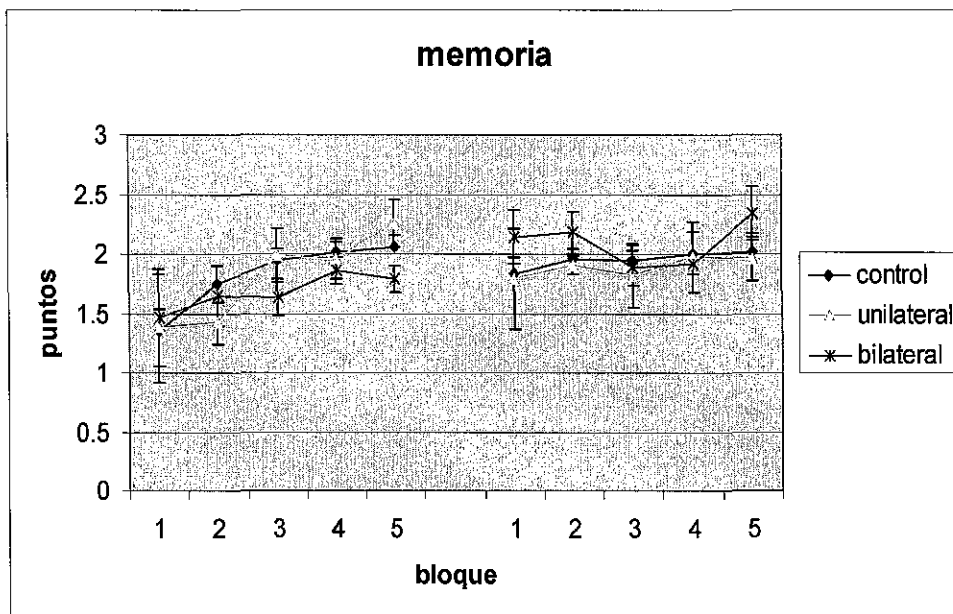


Fig. 13. Comparación intergrupual del puntaje del índice G, obtenido por los animales del grupo control (n = 12) unilateral (n = 6) y bilateral (n = 7) memoria, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

ANÁLISIS INTERGRUPAL DE LOS GRUPOS CONTROL Y BILATERAL DE LA PRUEBA DE APRENDIZAJE.

Analizamos los dos grupos de mayor interés en este proyecto (control y bilateral) y en relación al número de errores cometidos por los animales de estos dos grupos, antes y después de la lesión; no observamos diferencias significativas por grupo [$F(1,36) = 1.189$, $p = 0.283$] así como tampoco observamos diferencias significativas en la interacción grupo por prueba [$F(1,36) = 1.788$, $p = 0.190$]. Finalmente, no hubo diferencias significativas en la interacción de los factores grupo, prueba y bloque [$F(4,144) = 0.312$, $p = 0.869$] (fig. 14).

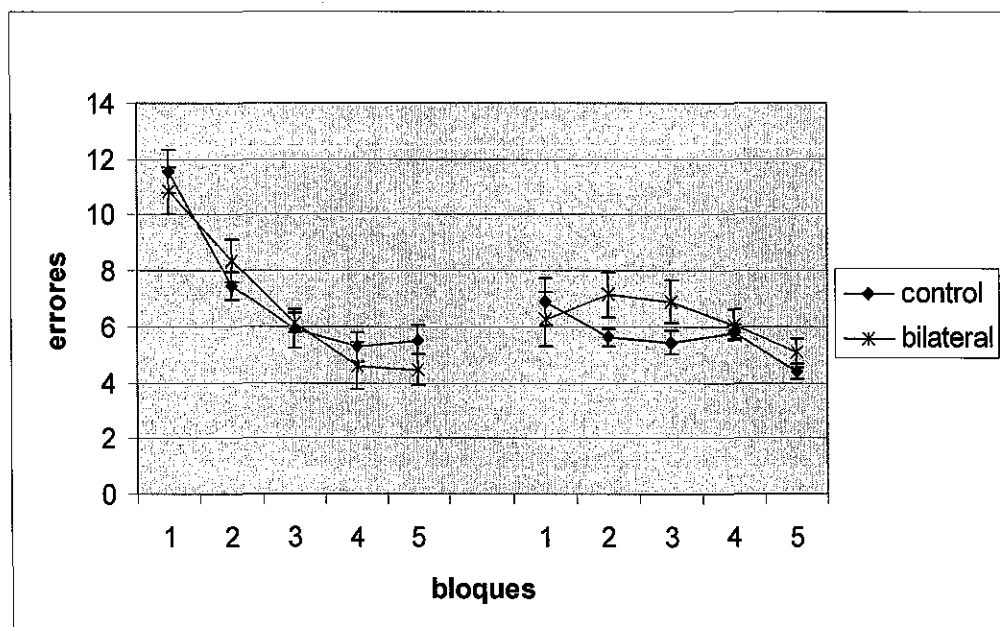


Fig. 14.

Comparación intergrupar del número de errores cometidos por los animales del grupo control ($n = 12$) y bilateral ($n = 7$) en la prueba de aprendizaje, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

Al analizar el puntaje del índice G entre los dos grupos, tampoco observamos diferencias significativas por prueba [$F(1,36) = 0.159$, $p = 0.692$], ni en la

interacción grupo por prueba [$F(1,36) = 0.946, p = 0.337$], ni en la interacción de los factores grupo, prueba y bloque [$F(4,144) = 0.101, p = 0.982$] (fig. 15).

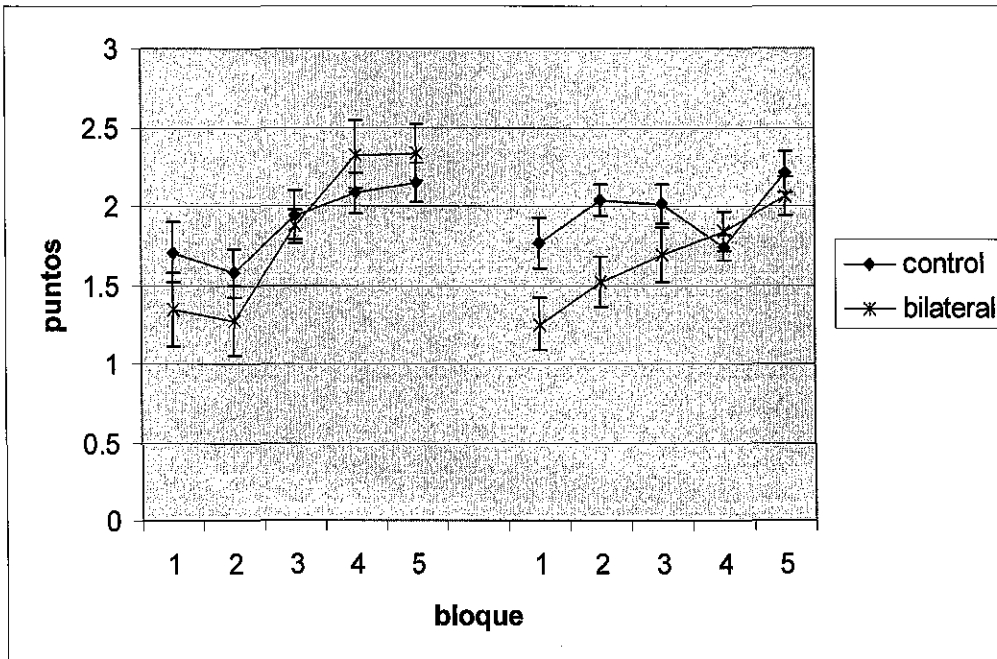


Fig. 15. Comparación intergrupual del puntaje del índice G obtenido por los animales del grupo control ($n = 12$) y bilateral ($n = 8$) en la prueba de aprendizaje, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

ANÁLISIS INTERGRUPAL DE LOS GRUPOS CONTROL Y BILATERAL DE LA PRUEBA DE MEMORIA.

Con respecto al número de errores cometidos por los animales de estos dos grupos, antes y después de la lesión; observamos diferencias significativas por grupo [$F(1,34) = 4.295, p = 0.046$] así como también observamos diferencias significativas en la interacción grupo por prueba [$F(1,34) = 4.676, p = 0.038$]. En el análisis post-hoc observamos que el grupo bilateral tuvo un número significativamente menor de errores en su prueba post-lesión con respecto al grupo control pre-lesión ($p = 0.013$); así como también observamos una

disminución significativa del número de errores del grupo bilateral pos-lesión con respecto a su prueba pre-lesión ($p = 0.01$) (fig. 16). Con respecto a la interacción de los factores grupo, prueba y bloque no encontramos diferencias significativas [$F(4,136) = 0.246, p = 0.912$] (fig. 17).

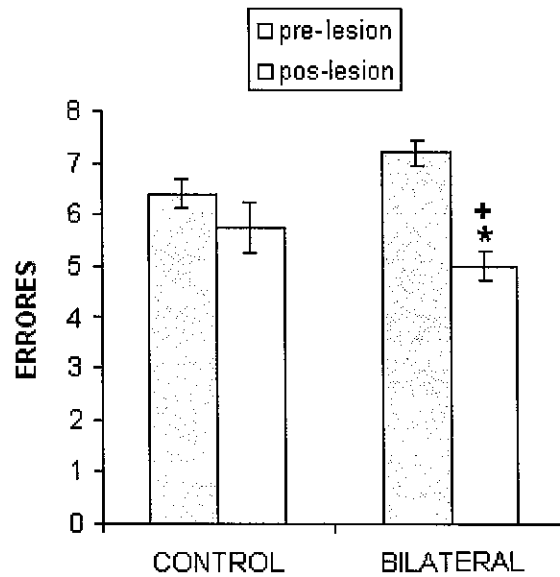


Fig. 16. Comparación intergrupala del número de errores cometidos por los animales del grupo control (n = 12) y bilateral (n = 7) de la prueba de memoria, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar. *, Bilateral pre-lesión Vs. Pos-lesión; +, bilateral pos-lesión Vs. Control pre-lesión. $p \leq 0.03$.

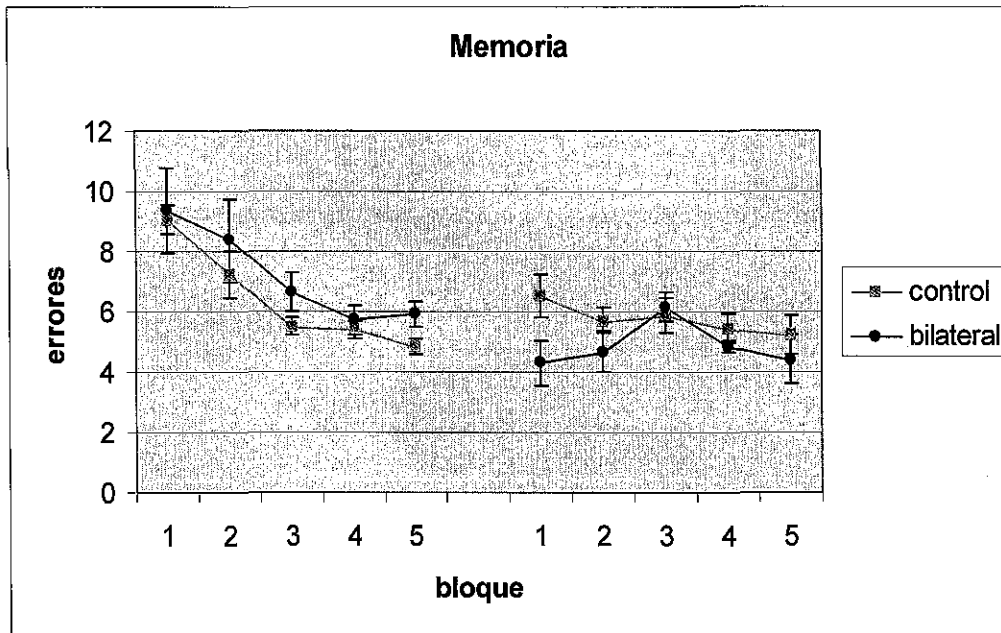


Fig. 17. Comparación intergrupual del número de errores cometidos por los animales del grupo control (n = 12) y bilateral (n = 7) en la prueba de memoria, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

Al comparar el puntaje del índice G entre los dos grupos, no observamos diferencias significativas por prueba [$F(1,34) = 2.063, p = 0.160$] ni tampoco en la interacción grupo por prueba [$F(1,34) = 2.260, p = 0.142$]; finalmente no hubo diferencias en la interacción de los factores grupo, prueba y bloque [$F(4,136) = 0.392, p = 0.814$] (fig. 18).

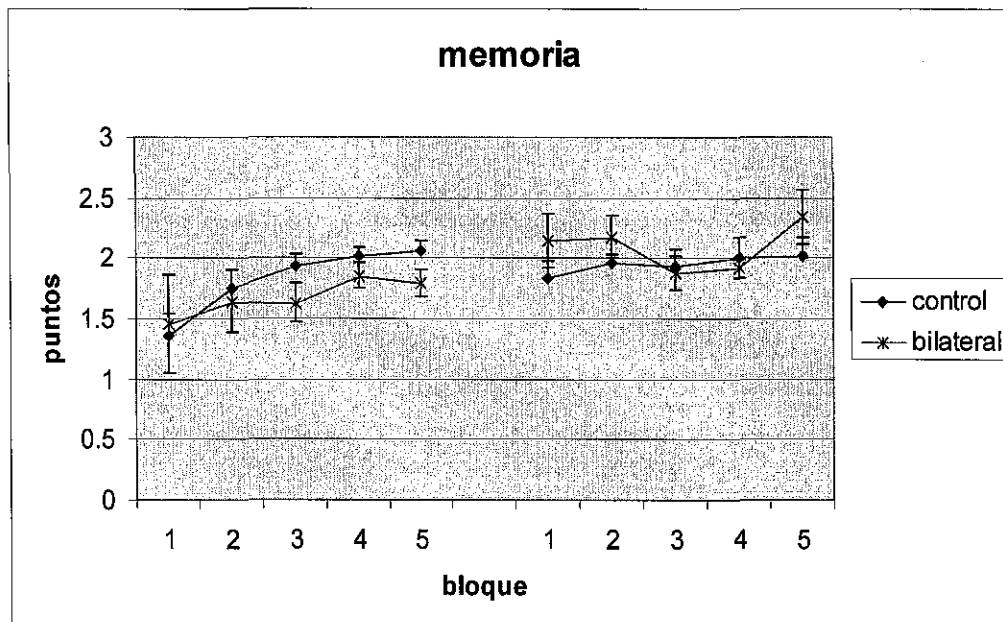


Fig. 18.

Comparación intergrupar del puntaje del índice G obtenidos por los animales del grupo control (n = 12) y bilateral (n = 7) en la prueba de memoria, antes y después de la lesión. Media \pm error estándar.

ANÁLISIS INTRAGRUPAL

A pesar de que no se encontraron diferencias en el análisis intergrupar, cabe mencionar que en el trabajo previo sobre el tema que ahora nos ocupa, comparamos animales intactos, un grupo con lesión bilateral parcial del núcleo dentado y un grupo control, encontramos un retraso en la reducción del número de errores de los animales lesionados sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Los animales lesionados redujeron el número de errores a partir del día 12 de entrenamiento, en tanto que los animales intactos y control hicieron lo propio desde el segundo día de entrenamiento (L, Gaytán y Olvera, C, 2004), de esta manera es importante realizar el análisis intragrupal para observar las características de las curvas de aprendizaje de cada grupo y determinar si existen diferencias en la expresión del aprendizaje por parte de los grupos.

Con ésta finalidad realizamos un análisis intragrupal de bloques del número de errores cometidos y de los puntos del índice G obtenidos por los animales de cada grupo sometidos a la prueba de aprendizaje y memoria espacial egocéntrica, en el que incluimos los factores prueba, bloque y la interacción de los factores prueba y bloque.

GRUPO APRENDIZAJE-CONTROL-PRELESIÓN

En relación al número de **errores** cometidos por los animales del grupo aprendizaje control, hubo un efecto significativo del factor prueba [$F(1,99) = 22.062, p < 0.001$], de manera que los animales cometieron menos errores en su prueba post-manipulación que en su prueba pre-manipulación (Fig. 19). También hubo un efecto significativo de la interacción prueba y bloque [$F(4,99) = 7.280, p < 0.001$] de manera que en las comparaciones pareadas observamos que en la prueba pre-manipulación los animales redujeron significativamente el número de errores, en los bloques 2, 3, 4 y 5 con respecto al bloque 1 ($p < 0.001$ para todos los bloques); mientras que en su segunda prueba mostraron una reducción significativa el bloque 5 con respecto al primero ($p = 0.048$) (fig. 19). Además hubo un número significativamente menor de errores el bloque 1 de la prueba pre-lesión comparado con el bloque 1 de la prueba post-lesión ($p < 0.001$) (fig. 19) así como durante todos los demás bloques post-lesión comparados con el bloque 1 de la prueba pre-lesión ($p < 0.001$).

Con respecto al **índice G** (indicador del enlace de los cuatro eventos que forman la secuencia), éste mismo grupo mostró un efecto significativo del factor bloque [$F(4,99) = 4.896, p = 0.001$] y de la interacción prueba, bloque [$F(4,99) = 2.618, p = 0.040$] de manera que en las comparaciones pareadas observamos que en su prueba 1 los animales incrementaron significativamente el número de puntos en el

quinto bloque con respecto al primero ($p = 0.037$) (fig. 19); así como en el bloque 5 de la segunda prueba con respecto al bloque 1 de la primera ($p = 0.013$), pero no en los últimos 4 bloques de la segunda prueba con respecto al primero de la misma prueba. Tampoco hubo diferencias entre el bloque uno de la prueba pre-lesión y el bloque 1 de la prueba post-lesión, ni en el número de puntos entre la prueba pre y pos-lesión [$F(1,99) = 1.465$, $p = 0.229$] (fig. 19, 20).

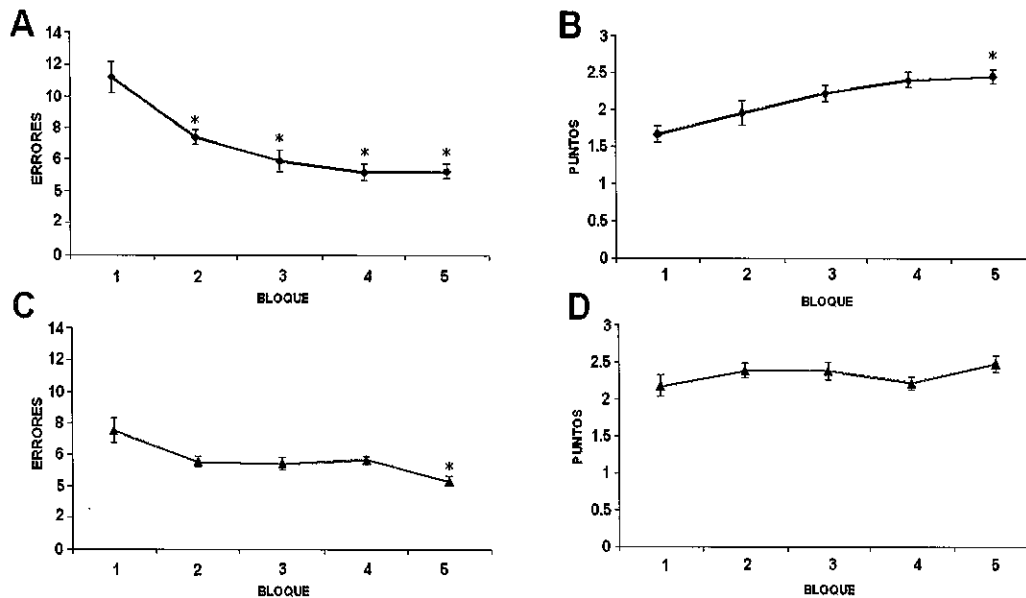


Fig. 19. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y del puntaje del índice G, (B y D) del bloque uno con respecto a los subsecuentes, cometidos por los animales del grupo aprendizaje-control antes ($n = 11$, negro) y después ($n = 8$, naranja) del procedimiento quirúrgico. Media \pm error estándar. *, $p \leq 0.001$.

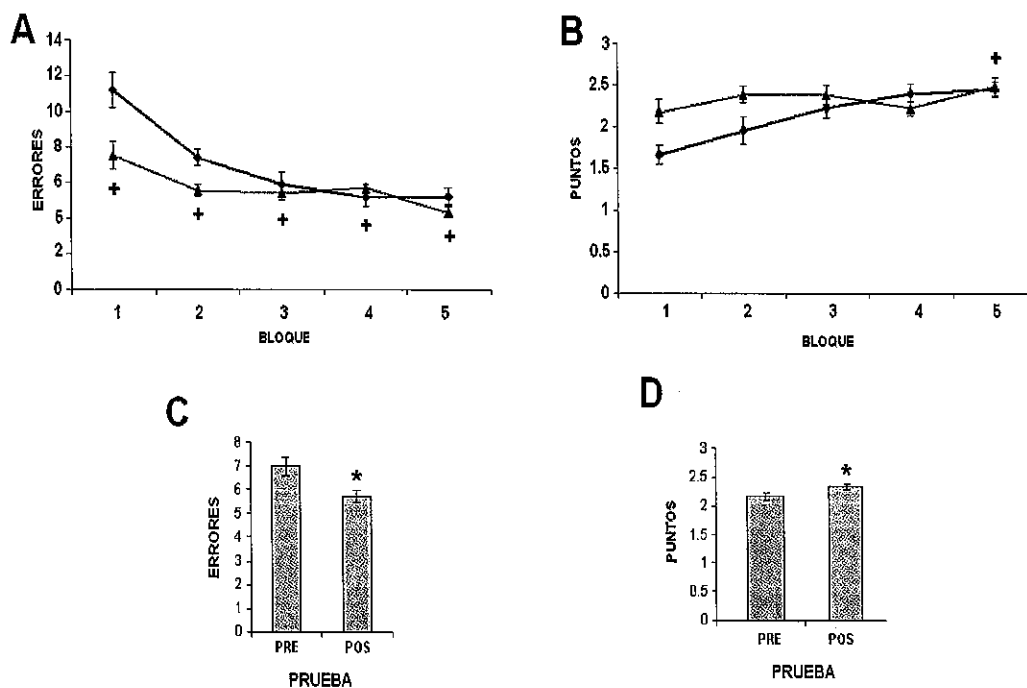


Fig. 20. Comparación inter-prueba del número de errores (A y C) y del índice G, (B y D), entre bloques por prueba de los animales del grupo aprendizaje-control antes (n = 11, PRE) y después (n = 8, POS) de la lesión. +, bloque 1 pre-manipulación Vs. Bloques pos-manipulación, p < 0.001. *, Diferencia entre pruebas pre y pos-lesión, en el número de errores (p = 0.001) y puntos del índice G (p = 0.04). Media ± error estándar.

Grupos Experimentales

GRUPO APRENDIZAJE-BILATERAL

Al comparar el número de errores del **grupo aprendizaje experimental bilateral**, a diferencia del grupo control, no se encontró un efecto significativo del factor prueba [F (1,63) = 1.760, p = 0.189], de manera que no hubo disminución del número de errores en la segunda prueba con respecto a la primera (fig. 21). Con respecto a la interacción de los factores prueba y bloque se observó un efecto significativo [F (4,63) = 6.259, p < 0.001] de manera que en las comparaciones pareadas observamos que durante el entrenamiento pre-lesión los animales

redujeron el número de errores significativamente los bloques 3, 4 y 5 ($p \leq 0.001$) con respecto al primero; mientras que en la segunda prueba, a diferencia de los animales del grupo control, no mostraron reducción del número de errores con respecto al primer bloque en ninguno de los bloques posteriores (fig. 21). Sin embargo, con respecto al bloque 1 de la prueba pre-lesión, todos los bloques de la prueba post-lesión tuvieron un menor número de errores ($p \leq 0.016$) (fig. 21).

Con respecto al **índice G** el grupo con lesión bilateral a diferencia del grupo control, no mostró un efecto significativo del factor prueba [$F(1,63) = 1.849$, $p = 0.179$] (fig. 21), ni de la interacción de los factores prueba y bloque [$F(4,63) = 1.400$, $p = 0.244$]. Es posible que el ANOVA no muestra efectos significativos de la interacción prueba bloque muy probablemente porque a diferencia del grupo control el número de puntos obtenidos por los animales en su segunda prueba no presenta diferencias con respecto al bloque 1 de la misma prueba, ni con respecto al bloque uno de la prueba pre-lesión (cuando el animal no conoce la prueba y no ha aprendido nada), lo que indica que estos animales perdieron la capacidad de aumentar el número de puntos con la práctica en la segunda prueba (Fig. 21 y 22).

Para poder determinar si éstos animales tuvieron un comportamiento semejante a los controles en su prueba pre-lesión se realizó un ANOVA de bloques de los datos de la prueba pre-lesión solamente y encontramos lo siguiente: se observaron diferencias significativas por el entrenamiento [$F(4,28) = 9.951$, $p < 0.001$] ya que los puntos fueron mayores en el tercero, cuarto y quinto bloque con respecto al primero ($p < 0.001$) (fig. 21 y 22).

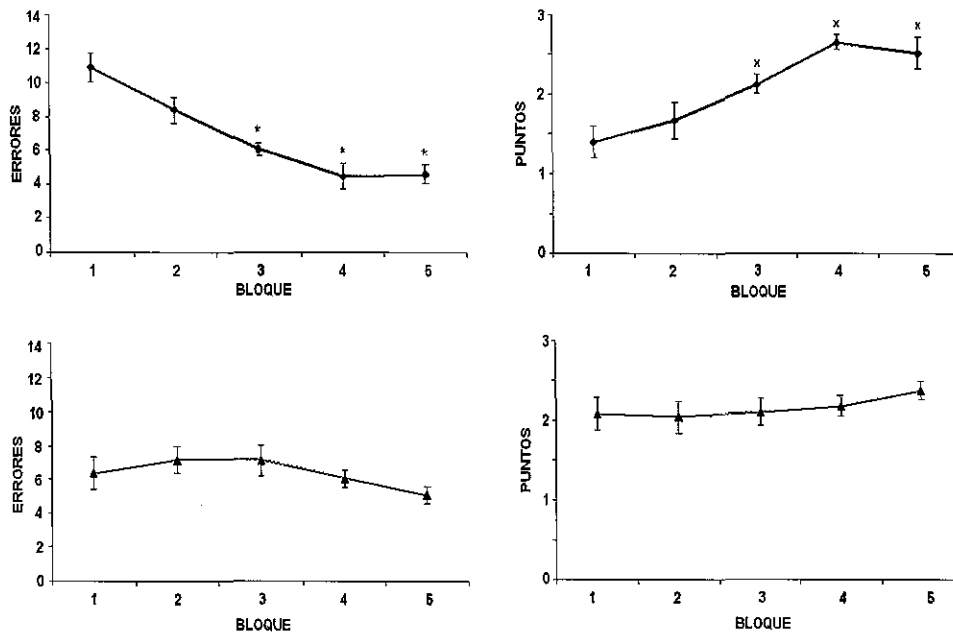


Fig. 21. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y del índice G (B y D) de los animales del grupo experimental bilateral antes (n = 8, negro) y después (n = 8, naranja) de la lesión. *, Bloque uno con respecto a los subsiguientes ($p < 0.001$); x, bloque 1 con respecto a los subsiguientes considerando el ANOVA de la prueba pre-lesión solamente ($p \leq 0.005$). Media \pm error estándar.

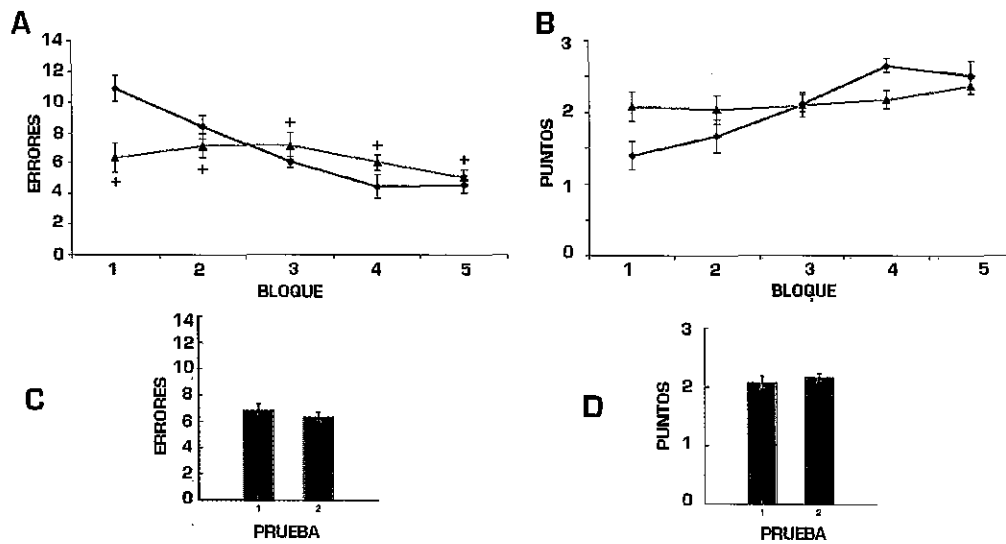


Fig. 22. Comparación interprueba del número de errores (A y C) y del índice G (B y D) antes (n = 8, negro) y después (n = 8, naranja) de la lesión, cometidos por los animales del grupo aprendizaje-experimental bilateral. +, Bloque 1 prueba pre-lesión Vs. Bloques de la prueba pos-lesión ($p < 0.001$). Media \pm error estándar.

GRUPO APRENDIZAJE EXPERIMENTAL UNILATERAL

El grupo con lesión unilateral no mostró diferencias en el número de errores por prueba [$F(1,45) = 0.247$, $p = 0.622$] (fig. 23), pero si mostró diferencias con respecto a la interacción de los factores prueba y bloque [$F(4,45) = 3.247$, $p = 0.020$], de manera que las comparaciones pareadas mostraron que estos animales cometieron menos errores en los bloques 2 al 5 con respecto al primero en la prueba pre-lesión (fig. 23); en la prueba post-lesión mostraron una tendencia a reducir significativamente los errores en los bloques 4 y 5, con respecto al primero ($p = 0.076$, y $p = 0.064$; respectivamente). No hubo diferencias en el bloque 1 de las pruebas pre y pos-lesión, pero los otros 4 bloques si tuvieron un menor número de errores con respecto al bloque 1 pre-lesión ($p \leq 0.001$) (fig. 23).

Con respecto al índice G, a diferencia del grupo control, no hubo un aumento en los puntos con respecto a la prueba [$F(1,45) = 0.204$, $p = 0.654$] (fig. 23) ni hubo efecto significativo de la interacción prueba y bloque [$F(4,45) = 1.733$, $p = 0.159$] (fig. 23). Nuevamente, realizamos el ANOVA de bloques para la prueba pre-lesión solamente con la finalidad de verificar si éste grupo mostró un buen aprendizaje pre-lesión y encontramos lo siguiente: hubo un incremento significativo [$F(4,20) = 10.510$, $p < 0.001$] a partir del tercero hasta el quinto bloque, con respecto al primero ($p = 0.004$, $p = 0.001$, $p < 0.001$; respectivamente) (Fig.23). No hubo diferencias entre bloques por prueba (fig. 23 y 24).

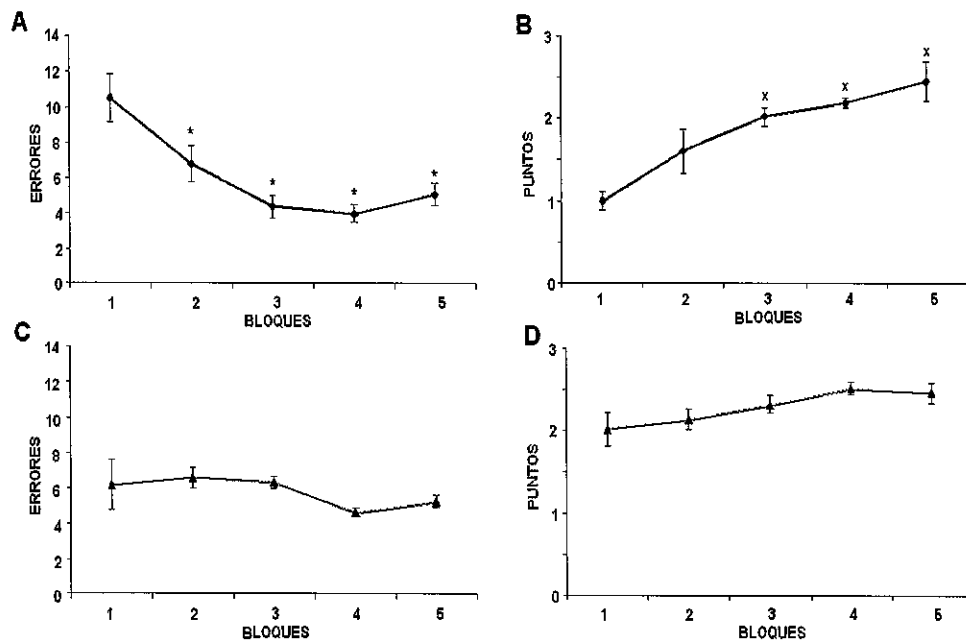


Fig. 23. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y puntaje G (B y D) cometidos por los animales del grupo aprendizaje-unilateral antes (n = 6, negro) y después (n = 6, naranja) del procedimiento quirúrgico. *, bloque uno con respecto a los subsecuentes. X, Bloque 1 con respecto a los subsecuentes cuando el ANOVA se hizo solo de la prueba pre-lesión. Media \pm error estándar. $p \leq 0.001$.

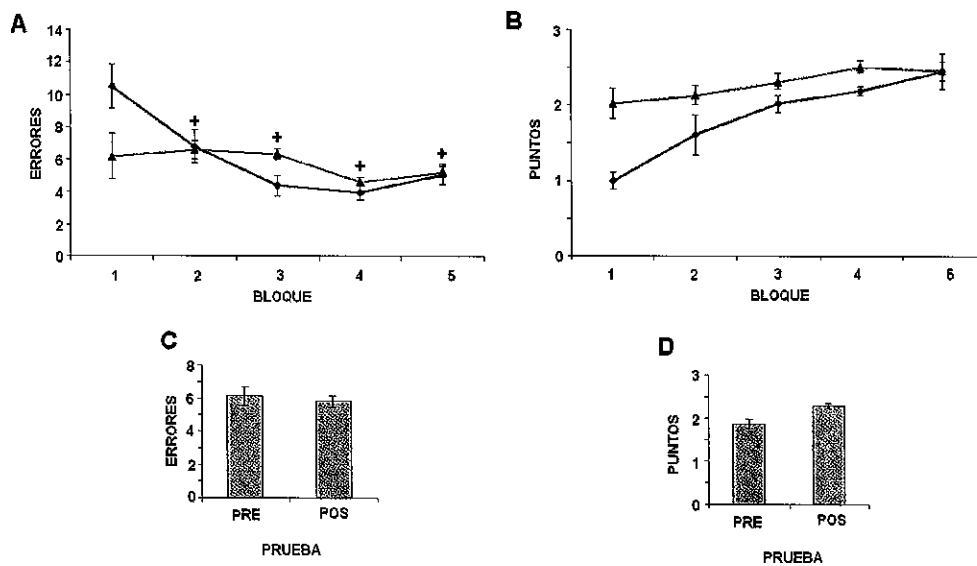


Fig. 24. Comparación interprueba del número de errores (A y C) y del índice G (C y D) cometidos por los animales del grupo aprendizaje-experimental unilateral antes (n = 6, negro) y después (n = 6, naranja) de la lesión. +, bloque 1 prueba pre-lesión Vs. Bloques de la prueba pos-lesión. Media \pm error estándar.

CONDUCTA MEMORIA

Grupo Control

Con respecto a la evaluación de la Memoria de procedimiento egocéntrico el análisis del número de **errores** cometidos por los animales antes del procedimiento quirúrgico mostró lo siguiente:

Hubo una disminución significativa de errores en la prueba post-lesión con respecto a la prueba pre-lesión [$F(1,99) = 4.076, p = 0.046$] (fig. 25). Con respecto a la interacción prueba y bloque, hubo una disminución significativa de errores [$F(4,99) = 3.327, p < 0.013$] a partir del tercer bloque hasta el quinto ($p < 0.001$), con respecto al primero.

No hubo disminución en el número de errores de la segunda prueba en ninguno de los bloques comparados con el primero (fig. 25). En las comparaciones por prueba y bloque se observó que en el bloque 1 pos-lesión tuvo menos errores comparado con el bloque 1 pre-lesión; del mismo modo los otros 4 bloques de la prueba post-lesión fueron menores que el bloque 1 pre-lesión ($p \leq 0.030$) (fig. 25).

Con respecto al **índice G** de aprendizaje de la secuencia, el número de puntos no mostró un efecto significativo del factor prueba [$F(1,99) = 2.342, p = 0.129$], ni en la interacción de los factores prueba y bloque [$F(4,99) = 1.388, p = 0.244$]. Al parecer cuando los animales son sometidos al reentrenamiento de la misma secuencia no incrementan el número de puntos, pese a que si disminuyen los errores en la segunda prueba con respecto a la primera. Con el mismo sentido que en los resultados previos, analizamos la conducta pre-manipulación para verificar si estos animales aprendieron la secuencia en esa prueba y eliminar la posibilidad de que este grupo no hubiese aprendido en su prueba pre-manipulación. De ésta manera encontramos que el número de puntos mostró un aumento significativo [F

(4,42) = 6.139, $p = 0.001$] que se observó en el tercer ($p = 0.001$) y cuarto bloque ($p = 0.002$) con respecto al primero (Fig. 25). No hubo diferencias entre bloques por prueba (fig. 26).

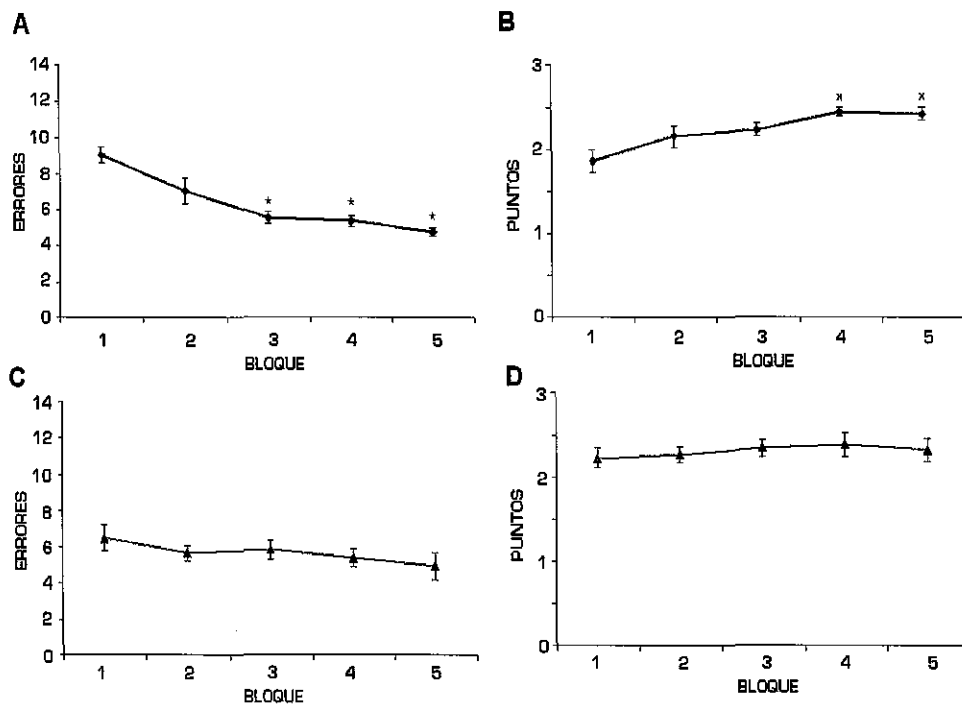


Fig. 25. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y puntaje del índice G (B y D) cometidos por los animales del grupo memoria-control antes ($n = 12$, negro) y después ($n = 9$, naranja) de la lesión. * Bloque uno con respecto a los subsecuentes ($p \leq 0.002$); x, Bloque uno con respecto a los subsecuentes cuando el ANOVA se realizó solo a la prueba pre-lesión ($p \leq 0.002$). Media \pm error estándar.

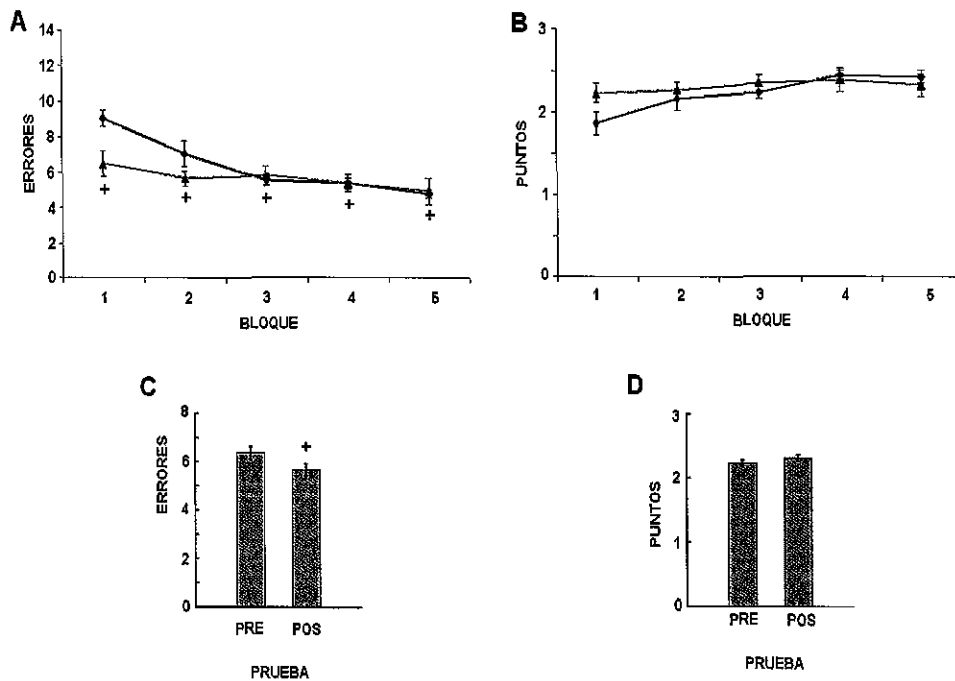


Fig. 26. Comparación interprueba del número de errores (A y C) y del índice G (B y D) cometidos por los animales del grupo memoria-control antes (n = 9, negro) y después (n = 9, naranja) de la lesión. +, bloque 1 prueba pre-lesión Vs. Bloques de la prueba pos-lesión ($p \leq 0.03$); +, prueba pre-lesión Vs. Prueba pos-lesión ($p = 0.04$). Media \pm error estándar.

Grupo experimental bilateral

El número de errores del grupo memoria experimental pre-lesión mostró un efecto significativo del entrenamiento en la prueba uno con respecto a la prueba 2 [$F(1,54) = 18.700, p < 0.001$] de manera que sus errores fueron menores en la prueba post-lesión con respecto a la prueba pre-lesión (fig. 27). Con respecto a la interacción prueba y bloque los animales mostraron solo una tendencia [$F(4,54) = 2.392, p = 0.062$]. Realizamos el ANOVA de la prueba pre-lesión para saber si éste grupo partió de un comportamiento semejante al control y encontramos lo siguiente: antes de la lesión, se observaron diferencias significativas [$F(4,23) = 5.452, P = 0.003$] con respecto al bloque, al igual que en el tercero ($p = 0.022$)

cuarto ($p = 0.003$ y quinto bloque ($p = 0.003$) tuvieron menos errores con respecto al primero (Fig. 27).

Con respecto al índice G, y a diferencia de los animales del grupo control, este grupo de animales aumentó los puntos obtenidos en su segunda prueba en comparación con la primera [$F(1,54) = 9.843$, $p = 0.003$] (fig. 27); mientras que no hubo efecto de la interacción de los factores prueba y bloque [$F(4,54) = 0.733$, $p = 0.574$], sin embargo, nuevamente, realizamos comparaciones pareadas en particular para analizar el comportamiento pre-lesión y encontramos que los animales incrementaron el número de puntos [$F(4,23) = 4.178$, $p = 0.011$] en los bloques 4 y 5 ($p = 0.022$ y $p = 0.034$; respectivamente) con respecto al 1 en la prueba pre-lesión (fig. 28).

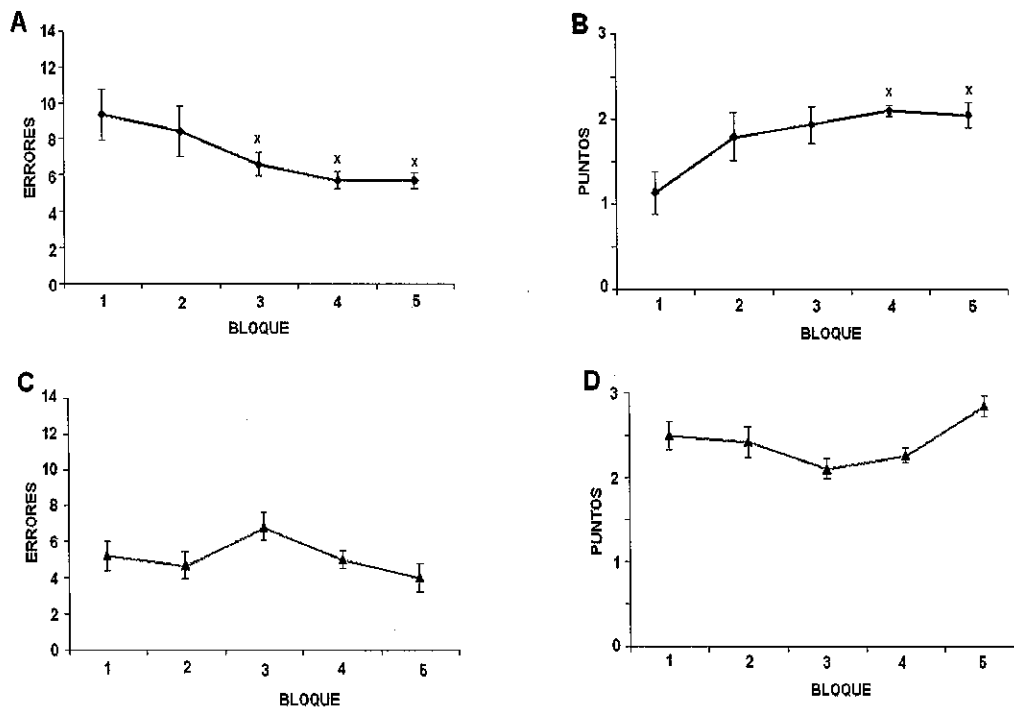


Figura 27. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y del índice G (B y D) del grupo memoria-experimental bilateral antes ($n = 13$, negro) y después ($n = 13$, naranja) de la lesión. x, Bloque uno con respecto a los subsiguientes cuando el ANOVA se realizó solo de la prueba pre-lesión. Media \pm error estándar. *, $p \leq 0.034$.

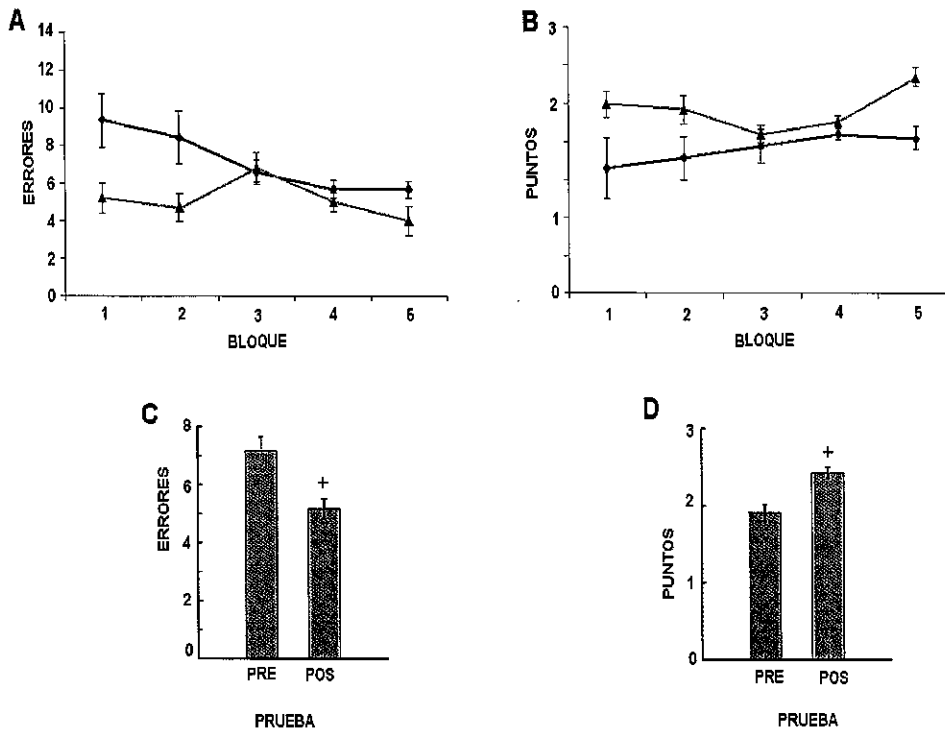


Fig. 28.

Comparación interprueba del número de errores (A y C) y del índice G, (B y D) de los animales del grupo memoria-experimental bilateral antes ($n = 13$, negro) y después ($n = 13$, naranja) de la lesión. +, prueba pre-lesión Vs. Prueba pos-lesión. Media \pm error estándar. $p \leq 0.003$.

MEMORIA-EXPERIMENTAL-UNILATERAL

El análisis inter-prueba del grupo con lesión unilateral no mostró una reducción del número de errores entre las pruebas pre y pos-lesión [$F(1,45) = 0.009$, $p = 0.925$] (fig. 29), ni de la interacción de los factores prueba y bloque [$F(4,45) = 0.967$, $p = 0.435$]. De igual forma, con respecto al índice G, no hubo efectos significativos con respecto a la prueba [$F(1,45) = 0.296$, $p = 0.589$], ni en la interacción prueba y bloque [$F(4,45) = 0.857$, $p = 0.497$] (fig. 29).

De manera que realizamos el ANOVA de la prueba pre-lesión, para verificar si los animales tuvieron una curva de aprendizaje semejante al grupo control en su desempeño antes del procedimiento quirúrgico. Al considerar solamente la prueba pre-lesión, con respecto al número de errores cometidos por los animales del grupo

memoria-experimental unilateral observamos diferencias significativas [$F(4,18) = 5.330, p = 0.005$] del tercer (0.05) y quinto bloque ($p = 0.006$) con respecto al primero (Fig. 29). Mientras que el **índice G** de aprendizaje de la secuencia mostró un incremento significativo [$F(4,18) = 5.836, p = 0.003$] a partir del tercer hasta el quinto bloque con respecto al primero; ($p = 0.05, p = 0.041$ y $p = 0.011$; respectivamente) (Fig. 29).

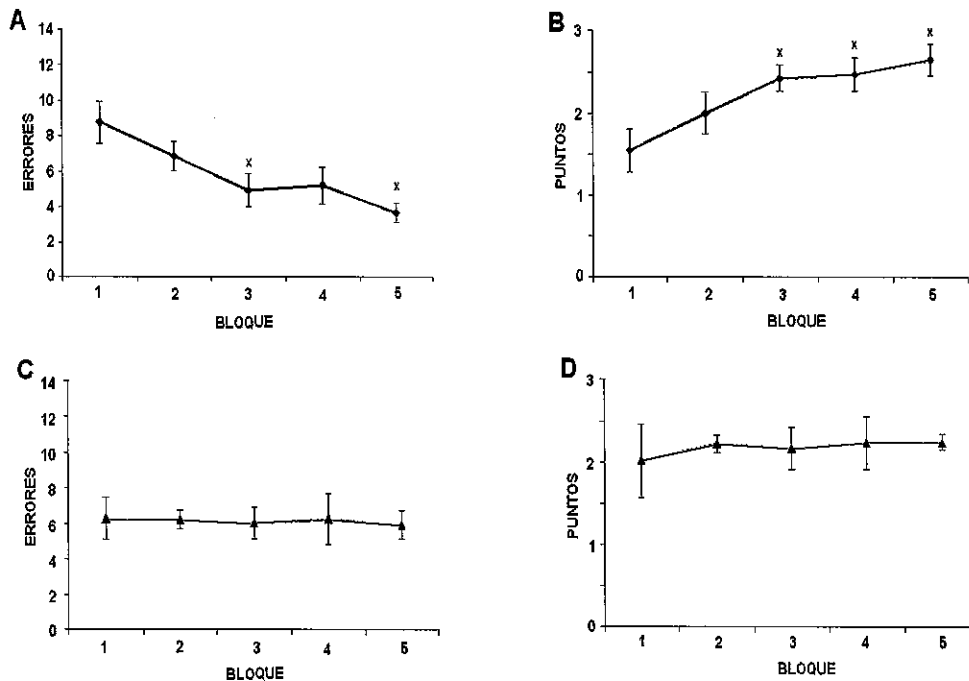


Fig. 29. Comparación intragrupal del número de errores (A y C) y puntaje del índice G (B y D) de los animales del grupo memoria-experimental unilateral antes ($n = 6$, negro) y después ($n = 6$, naranja) de la lesión. x, Bloque uno con respecto a los subsiguientes cuando el ANOVA se realizó solo de la prueba pre-lesión ($p < 0.05$). Media \pm error estándar.

Con respecto al análisis interprueba no encontramos en este grupo, diferencias significativas (fig. 30).

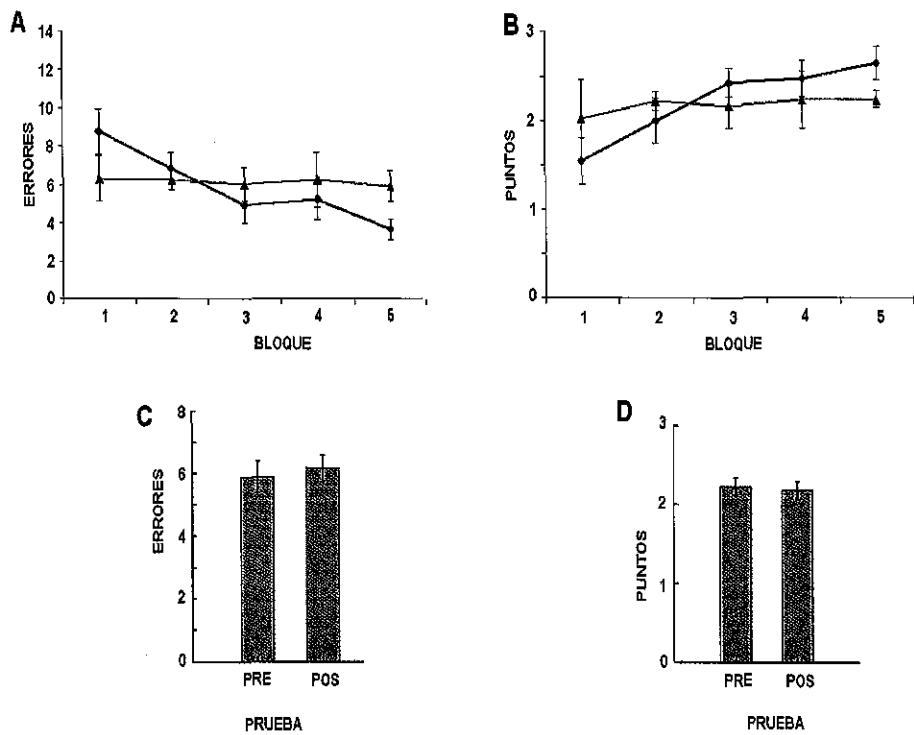


Fig. 30. Comparación interprueba del número de errores (fig. A y C) y del índice G, indicador del recuerdo de la secuencia (fig. B y D) del bloque uno con respecto a los subsiguientes cometidos por los animales del grupo memoria-experimental unilateral antes (n = 6, negro) y después (n = 6, naranja) de la lesión. Media \pm error estándar.

DISCUSIÓN

Schacter acuñó el término 'memoria implícita' en los años ochenta, según este autor la memoria implícita se revela cuando experiencias previas facilitan la ejecución en una tarea que no requiere del recuerdo consciente o intencionado de dichas experiencias; podríamos decir que son nuestros recuerdos no conscientes en los cuales están basados nuestros hábitos perceptivos y motores, en general, aportan información de cómo realizar las acciones y operaciones que solemos hacer. Este tipo de aprendizaje presenta un alto valor de adaptación y supervivencia de la especie y, por tanto, es filogenéticamente antiguo (Correa, M, 2007).

En la resolución de un problema espacial los animales pueden hacer uso de diferentes estrategias para guiarse en un nuevo ambiente, éstas estrategias se caracterizan según la forma en que utilizan las señales ambientales ya sean señales visuales, o información propioceptiva egocéntrica (Tach, W. T., 1997). Con respecto a la estrategia egocéntrica, la cual se basa en acciones propias del cuerpo, permite al animal obtener información acerca del propio movimiento para determinar su posición con respecto al mundo exterior.

La prueba que utilizamos en el presente trabajo fue diseñada para que los animales utilicen forzosamente la información egocéntrica en la resolución de un problema espacial que consiste en aprender una secuencia de posiciones en base a la información egocéntrica.

Durante el periodo de adquisición del procedimiento de secuencias, no se produce una simple adición de eventos secuenciales si no más

bien una asimilación o acomodación de éstos conforme avanzan los días de entrenamiento, por lo que, la función adaptativa del aprendizaje de procedimiento reside en la posibilidad de enfrentarse a situaciones nuevas, asimilándolas a lo ya conocido (E. M. Arrollo y cols., 1999). De acuerdo con ello, al inicio del aprendizaje de un procedimiento, el proceso es controlado, lento y requiere de una gran atención, esto ha sido asociado, al menos en el aprendizaje de secuencias visuomotoras, con la activación del núcleo dentado cerebelar. Posteriormente, el proceso se vuelve automático y el aprendizaje procedimental se transforma en memoria procedimental inconsciente, o memoria implícita (Squire, L. R. Y cols., 1998) (Tulvin, E. Y cols., 1990).

Como primero punto, con base en la verificación histológica de la extensión de la lesión, separamos los animales sometidos a la aplicación del neurotóxico colchicina en 2 grupos, un grupo de animales con pérdida parcial de neuronas de un solo núcleo y otro grupo con pérdida parcial de neuronas en los dos núcleos, la pérdida neuronal fue proporcional a la zona de acción del neurotóxico, por lo tanto analizamos los resultados tanto para el grupo aprendizaje con lesión unilateral y bilateral, como para el grupo memoria con lesión unilateral y bilateral.

En el análisis intergrupar no observamos diferencias significativas entre los tres grupos sometidos a la prueba de aprendizaje, y en la prueba de memoria observamos una tendencia que marcaba diferencias entre los grupos control y bilateral. Comparamos después a éstos dos grupos y encontramos diferencias significativas en el número de errores cometidos por los animales en la prueba de memoria entre el grupo experimental pos-lesión y el grupo control pre-lesión, y entre la prueba pre y pos-lesión del grupo control bilateral (fig. 16). De modo que, con respecto a la prueba de memoria los animales con lesión bilateral presentaron en su prueba pos-lesión menos errores con respecto al grupo control, ya que él

grupo control no redujo el número de errores en su prueba pos-manipulación, comparados con la prueba pre-manipulación.

Estos datos, aunados con lo observado en las comparaciones intragrupalas que nos permitieron analizar las curvas de aprendizaje de cada grupo, nos permiten establecer que la lesión bilateral no causó un detrimento en la memoria de secuencias egocéntricas. El punto será retomado posteriormente.

Como fue mencionado previamente, en estudios previos observamos que en una prueba de aprendizaje egocéntrico realizada a animales lesionados del núcleo dentado cerebelar, se produjo un retraso en el aprendizaje manifestado en una disminución del número de errores cometidos hasta el día 12 de los 13 de entrenamiento que se permitieron a los animales.

Mientras que los animales de los grupos intacto y control hicieron lo propio desde los primeros días de entrenamiento. En el mismo trabajo no encontramos diferencias significativas entre grupos, solo una tendencia; por lo que en el presente trabajo cobra gran relevancia analizar las curvas de aprendizaje de cada grupo en busca de diferencias en el comportamiento de los animales. A diferencia del trabajo previo, en el presente trabajo los animales fueron sometidos a una prueba antes de ser manipulados quirúrgicamente (control) o lesionados (experimental). En el trabajo previo los animales fueron lesionados y después expuestos al aprendizaje de procedimiento. Ya que ha sido reportado que en pruebas de aprendizaje espacial las deficiencias ocasionadas por lesión cerebelar desaparecen cuando los animales son pre-entrenados en el laberinto acuático de Morris (Noblett KL, Swain RA, 2003). Por lo que es importante analizar cualquier diferencia en las curvas de aprendizaje de los grupos, pues podrían reflejar el efecto de la lesión dentada cerebelar.

Al analizar el número de errores cometidos por los diferentes grupos; observamos que, antes de la lesión, todos mostraron una reducción significativa con el entrenamiento; mientras que el índice G, el cual indica el enlace de la secuencia por parte de los animales, mostró un aumento significativo en todos los grupos, lo que era de esperarse ya que todos los grupos antes de la lesión permanecían sin ninguna manipulación farmacológica ni quirúrgica. Lo que indican los resultados hasta este punto es que los animales sin ninguna dificultad pueden manejar de manera adecuada tanto la información egocéntrica como la de procedimiento y que las diferencias en los análisis intragrupal o la falta de ellas no obedece a diferencias en los grupos de animales existentes antes del procedimiento experimental.

Consideraremos ahora las curvas de aprendizaje por cada grupo. El grupo aprendizaje control mostró una reducción significativa de errores en su prueba pre-lesión como ya fue mencionado, pero además también redujo significativamente el número de errores en su prueba pos-lesión (fig. 19 y 20), de modo que los animales con el núcleo cerebelar intacto pueden aprender una secuencia después del procedimiento de manipulación quirúrgica. Sin embargo ni los animales con lesión unilateral (fig. 23 y 24), ni con lesión bilateral (fig. 21 y 22), mostraron esta capacidad de disminuir los errores significativamente en los bloques subsecuentes en comparación con el bloque 1 pos-lesión, lo cual indica que la lesión cerebelar tanto unilateral como bilateral produce deficiencias en el aprendizaje de una secuencia nueva.

Por otro lado, ni los animales del grupo bilateral ni los del grupo unilateral disminuyeron el número de errores en su prueba pos-lesión comparado con su prueba pre-lesión, como lo hizo el grupo control lo que afirma la deficiencia de estos animales en el aprendizaje egocéntrico pues fueron incapaces de

aprovechar la experiencia pre-lesión en la manifestación de un uso de la estrategia egocéntrica.

Sin embargo la disminución de errores puede poner de manifiesto la expresión de aquellas herramientas de procedimiento que fueron adquiridas en el entrenamiento pre-lesión, como el hecho de haber sido expuestas al problema previamente, el conocer que sólo un brazo es recompensado, el evitar entrar varias veces en un brazo, todos estos elementos pudieron ser adquiridos en la prueba pre-lesión e impactar en el desempeño pos-lesión y no afectar el conocimiento de la secuencia ya que en la prueba pos-lesión se utilizó una nueva secuencia, a estos elementos nos referiremos como aprendizaje egocéntrico y al aprendizaje de la secuencia como tal nos referiremos como aprendizaje de procedimiento (en el caso de ésta prueba es de procedimiento egocéntrico).

Cuando evaluamos el número de puntos del índice G observamos que el grupo control mostró un número mayor de puntos en su segunda prueba en comparación con la primera, lo que indicaría un efecto positivo del entrenamiento en la prueba pos-manipulación. Ninguno de los grupos lesionados mostró este incremento de puntos en la prueba pos-lesión, lo que indica deficiencias en la secuenciación de los eventos por parte de estos grupos.

Estos resultados concuerdan con los previos obtenidos por el laboratorio en los que se observaron deficiencias en el aprendizaje de secuencias egocéntricas nuevas (Gaytan L, Olvera C, 2004) y por otro lado indican que el pre-entrenamiento en estas pruebas no tienen la capacidad de evitar la manifestación de éstas deficiencias como ha ocurrido en otro tipo de pruebas de navegación espacial allocéntrica; ya que se han observado deficiencias en el aprendizaje visoespacial después de una lesión en el núcleo dentado, las cuales se revierten con el pre-entrenamiento en una tarea de memoria de trabajo en el laberinto T (Noble, 1993).

Otro resultado importante es que tanto la lesión unilateral como la bilateral produjeron las mismas deficiencias en el aprendizaje de la nueva secuencia, así se requiere la integridad bilateral de éste núcleo para que los animales presenten curvas de aprendizaje semejantes a las del grupo control en las que se refleje exitosamente por un lado la experiencia obtenida en la prueba pre-lesión y por el otro la mejoría subyacente a la prueba pos-lesión misma.

De esta manera la lesión unilateral o bilateral impidió a los animales utilizar de manera adecuada tanto el aprendizaje egocéntrico (la estrategia de búsqueda basada en información egocéntrica) como la información secuencial que necesitaban para enlazar de manera adecuada la secuencia (aprendizaje de procedimiento egocéntrico).

Dicha estrategia se vio alterada tras la lesión del núcleo dentado cerebelar, presumiblemente por la mala conexión entre la corteza prefrontal y el núcleo dentado, circuito bajo el cual se ha propuesto la participación del cerebelo en el aprendizaje de procedimiento en general que podría subyacer también al aprendizaje egocéntrico, ya que en ésta prueba las señales espaciales extralaberinto se encontraban restringidas dejando a los animales imposibilitados para guiarse en el espacio utilizando otro tipo de estrategia.

Lo anterior coincide con estudios previos donde aplicaron estimulación magnética transcraneal al cerebelo después de el entrenamiento de una secuencia, la estimulación se logra por medio de una bobina magnética mantenida fuera del cráneo y puede ser movida a distintas áreas de interés experimental en el cerebro, esta bobina crea campos magnéticos los cuales inducen corrientes eléctricas diminutas dentro del cráneo que alteran la actividad de las vías neuronales, estimulando o inhibiendo la actividad cerebral, simulando una lesión. Posterior a la estimulación ni ratas ni humanos pudieron aprender una nueva

secuencia, en cambio cuando aplicaron la estimulación en corteza prefrontal esta interfirió solo con el recuerdo de la secuencia aprendida antes de la estimulación (Laura Petrosini 2007), lo que indicaría una participación predominante de esta región en la memoria de secuencias.

Con respecto al experimento de memoria al realizar el análisis intragrupal del número de errores cometidos por los animales del grupo **memoria-control**, observamos diferencias significativas entre pruebas pre-manipulación y pos-manipulación lo que indica que el desempeño alcanzado por estos animales en la segunda prueba fue mejor que el desempeño en la primera prueba, de manera que sus errores en la ejecución de la misma secuencia pos-manipulación fueron menores, sin embargo aunado con el resultado de que no hubo una disminución significativa de los errores por el entrenamiento en la prueba pos-manipulación y que todos los bloques de la prueba pos-manipulación son significativamente menores que el bloque 1 de la prueba pre-lesión, esta diferencia parece provenir más bien del recuerdo de los animales del entrenamiento pre-lesión que del aprendizaje adicional ocurrido en la segunda prueba, a diferencia de lo que ocurrió en el grupo control aprendizaje que sí tuvo disminución de errores en su prueba pos-manipulación con respecto al bloque 1 de entrenamiento pos-manipulación.

De acuerdo con ésta interpretación, estos animales no incrementaron los puntos del índice G de la secuencia lo que podría ser interpretado como una capacidad limitada para adquirir eventos secuenciales con respecto a la información egocéntrica que aún con el entrenamiento de dos pruebas de trece días con dos sesiones por día no mostró un incremento superior con respecto a lo adquirido en el primer entrenamiento (fig. 25).

Los animales del grupo con lesión bilateral sin embargo, sí mostraron tanto una disminución significativa del número de errores en su prueba pos-lesión comparado con su prueba pre-lesión, como un aumento el número de puntos del índice G en la prueba pos-lesión. Por lo que éste grupo de animales parece tener

un manejo semejante al grupo control, de la experiencia obtenida en la prueba pre-lesión pero con un mejor recuerdo de la secuencia que el grupo control expresado en el índice G (fig. 27 y 28).

Por lo que podemos sugerir que el almacén de información de un procedimiento reside en otra estructura cerebral presumiblemente en la corteza cerebelar y/o prefrontal y que la lesión bilateral dentada no es suficiente para evitar el recuerdo de una secuencia aprendida antes de la lesión.

Los datos de ambos experimentos, aprendizaje y memoria apoyan la idea de que el cerebelo participa al inicio de la adquisición de una secuencia de movimientos, es decir durante el aprendizaje para el cuál envía señales predictivas para corregir los errores, un mecanismo compensatorio que requiere de retroalimentación sensorial (Sainburg, 1993) que se ha demostrado depende de la integridad del cerebelo (Baitenberg, 1967) (Brooks y Thach, 1981) por lo que existe la posibilidad de que la deficiencia de los animales con lesión cerebelar en la adquisición de la nueva secuencia se debiera a que no fueron capaces de procesar señales predictivas debido a la lesión dentada.

Una segunda explicación para la deficiencia encontrada en el grupo experimental puede ser que la lesión del núcleo dentado produjo una deficiencia en las fuentes atencionales, esta interpretación se basa en la noción desarrollada por Courchesne en 1987, quien mencionó que el neocerebelo esta involucrado en procesos de atención, se ha demostrado que se necesita un mínimo nivel de fuentes atencionales para la adquisición implícita de una secuencia, por lo que la falta de atención deteriora la adquisición.

Por otro lado el proceso de aprendizaje se logra gradualmente por ensayo y error, pero una vez aprendido se forma un código de memoria que reside en la corteza cerebelar por largo tiempo, por lo cual somos capaces de adquirir y almacenar complejos movimientos secuenciales (Thach, 1998).

Por otro lado las neuronas del núcleo interpuesto parece que juegan un papel modulador en el control dinámico de las respuestas aprendidas (Raudal, 2007), otra razón por la cual los animales del grupo memoria experimental, no tuvieron dificultades en recordar la secuencia ya aprendida, ya que la lesión se restringió al núcleo dentado.

Con respecto a esto existe una disociación en las estructuras cerebrales que participan en un movimiento generado externa o internamente, en base a técnicas de imagenología por resonancia magnética funcional observaron significativamente mayor activación en la corteza parietal superior, en corteza premotora, en tálamo, en lóbulo cerebelar numero VI cuando los movimientos fueron guiados por retroalimentación visual, en cambio cuando los movimientos fueron guiados internamente con ojos cerrados observaron mayor activación en; ganglios basales, área motora suplementaria, corteza del cíngulo, corteza parietal inferior, opérculo frontal y núcleo dentado cerebelar (Debaere, 2003). Dichos datos sugieren entonces la existencia de distintos circuitos neurales; cortico-corticales y subcortico-corticales en la generación de movimientos guiados externa

e internamente coincidiendo con lo anteriormente sugerido, la principal deficiencia por parte de los animales experimentales podría ser la incapacidad de recibir adecuadamente la información egocéntrica dentro del laberinto, lo que traería como consecuencia la incapacidad de enlazar correctamente los eventos de la secuencia.

Por otro lado la memoria de procedimiento se lleva a cabo en términos de condición-acción, siendo la condición una representación de la información

almacenada, lo cual provoca la acción (secuencia), lo cual no se vio alterado en los animales lesionados en la prueba de memoria, por lo que es probable que las deficiencias en la tarea de aprendizaje no se deban a la incapacidad en el procesamiento de información sensorial egocéntrica, sino a la incapacidad en la secuenciación de los eventos. Sin embargo, todo lo anterior no explica por que, por un lado aparentemente los animales con lesión bilateral tienen en recuerdo aparentemente mejor de la secuencia reflejado en sus curvas propias y en las comparaciones intergrupales que mostraron que este grupo tuvo menor número de errores en su prueba pos-lesión comparados también con la prueba pre-lesión del grupo control los animales con lesión bilateral no presentaron un mejor desempeño en errores ni en puntos en la prueba pos-lesión, lo que indicaría una deficiencia en la capacidad de recordar la secuencia y en aplicar la experiencia en el procedimiento egocéntrico que adquirió en la prueba pre-lesión y que fue evidente en el análisis de su prueba pre-lesión de forma individual. Sin embargo, no existen elementos que nos permitan conjuntar éste resultado con alguna propuesta teórica de la función cerebelar.

En conclusión sugerimos que la lesión extensiva bilateral del núcleo dentado no afecta la memoria egocéntrica, sin embargo si evita el aprendizaje de nuevas secuencias.

Lo anterior posiblemente debido a que durante un entrenamiento de re-adquisición, el recuerdo se hace aparente porque el re-aprendizaje ocurre mucho más rápido que el aprendizaje original.

Estos hallazgos coinciden con trabajos previos en donde se ha observado que la mayor actividad del núcleo dentado se da en fases finales de un aprendizaje de secuencias (Hikosaka, et al., 1999).

Sugiriendo que una vez almacenada este tipo de información, a modo de un mecanismo compensatorio surgiera un paso de información secuencial del núcleo dentado hacia posiblemente corteza prefrontal.

CONCLUSIÓN

Tanto la lesión unilateral como la bilateral al núcleo dentado cerebelar ocasionaron deficiencias al utilizar la estrategia espacial egocéntrica y el aprendizaje de procedimiento, al aprender una nueva secuencia.

Además provocó una aparente facilitación para el recuerdo de información egocéntrica y de secuencias aprendida antes de la lesión.

REFERENCIAS

- Akshoomoff, N. A., Courchesne, E. (1992) A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav. Neurosci.*, 196:731-738.
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., Courchesne, E. (1997) Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275:1940-1943.
- Allen G, McColl R, Barnard H (2005) Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*. 15;28(1):39-48.
- Anand, B. K., Malhotra, C. L., Singh, B., and Dua, S. (1959). Cerebellar projections to the limbic system. *J. Neurophysiol.* 22, 451-458.
- Avramides MN, Sofroniou SG. Spatial frameworks in imagined navigation. *Psychon Bull Rev* 13(3);510-5.
- Bauman, M., Kemper, T. L., (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35:866-874.
- Blouin JS, Bard C, Paillard J 2004 Contribution of the cerebellum to self-initiated synchronized movements: a PET study. *Exp Brain Res*. 155(1):63-8.
- Castro-Sierra E, Chico-Ponce De León F, Gordillo-Domínguez LF, Raya-Gutiérrez R 2003. Surgery of tumors of the cerebellum and prefrontal cortex, and sensory memory and motor planning disturbances in children. 9(10-11):736-43.
- Cicirata F, Zappalà A, Serapide MF, Parenti R, Pantò MR, Paz C. 2005 Different pontine projections to the two sides of the cerebellum. *Brain Research Res Rev*. 49(2):280-94.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung, L. (1994) Impairments in shifting attention in autistic and cerebellar patient. *Behav. Neurosci.*, 108:848-865.
- Caston J. et al. (1997) Delayed spontaneous alternations in intact and cerebelectomized control and lurcher mutant mice: differential role of cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Behavior of Neuroscience*. 111(1):214-218.

- Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. (2003). Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *Neuroimage* 19(3):764-76.
- Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 2002; 137: 75-114.
- Dow, R. S. (1942) The evolution and anatomy of the cerebellum. *Biol. Rev. Cambrid. Phil. Soc.* 17,179-220.
- E. M. Arrollo-Anlo, R. Gil, M. Rosier (1999) Procedural learning and neurological disorders. *Rev Neurol* 29, 12: 1246-1267.
- Endel T. Fergus I. The Oxford handbook memory. *University Press.* (2000).
- Eric R. Kandel. (1996) Neurociencia y conducta, *Prentice Hall.*
- FA. Meddleton, (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive finction. *Science.* 21;266(5184) :458-61
- Gandhi. C. C., Kelly, R. M., Wiley, R. G., Walsh, T. J. (2000) Impaired acqisition of a Morris water maze task gollowing selectice destruction.
- Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science.* 26;272(5261):482-3.
- G. Dennis Rains (2002), Ed. Mc Graw Hill pags. 228. Principios de neuropsicología humana.
- Gruber, H. E., and Voneche, J. J. (1977). The essential Piaget. Basic Books, New York.

- Hamilton, N. G., Frick, R. B., Takahashi, T., Hooping, M. W. (1983). Psychiatric symptoms and cerebellar pathology. *Am. J. Psychiat.* 140: 1322-1326.
- Heath, R. G., Cox, A. W., Fontana, C.J., and Lustick, L. S. (1974). Brain activity during emotional states. *Am. J. Psychiat.* 131, 858-862.
- Javier F. Medina 2001. *The Journal of Neuroscience*, 21(11):4081–4089.
 Submitted on February 12, 2007
 Accepted on July 3, 2007
- Joyal, CC., Meyer et al. (1996) Effects of midline and lateral cerebellar lesions on motor coordination and spatial orientation. *Brain Res.*, 739:1-11.
- Joyal C. et al (2001) Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. *Behavior Brain Research*. 122(2) 131-137).
- Jörn Diedrichsen, Sarah E. Criscimagna-Hemminger, and Reza Shadmehr 2007. *The Journal of Neuroscience*, 27(23):6291– 6301 • 6291.
- Kemper, T. L. (1998) Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropath Exp Neurol.* 57:645-652.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci*; 16:444-7.
- Le, T.H., Pardo, J.V., X. (1998) 4T-Fmri study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol*, 79: 1535-1548.
- Lalonde R. (1994) Cerebellar contribution to instrumental learning. *Neurosci Biobehav Rev* 18(2) :161-70.
- Parenti R, Cicirata F 2004 *Cerebellum*. 2004;3(1):16-20.
- Pascual Leone, A., Grafman, J., Clark, (1992) Procedural learning in parkinsons disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol*, 354;594-602.

- Marien P, Sacrens J, Nanhoe R, Monees E, Nagels G, et al (1996) Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings. *J Neurol Sci* 144: 13-34.
- Mc.Donald, J.R. and White, M.N. (1994) Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behav. Neural Biol*, 61:260-270.
- Mishkin M, Appenzeller T. Anatomía de la memoria. In Morgado I, ed. Psicología fisiológica. Libros de investigación y ciencia. Barcelona: Prensa Científica; 1987. p. 110-21.
- Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, 120:1753-1762.
- Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. (1995). *Rev Neurol*, 40: 289-97.
- Mostofsky, S. H., Goldberg, M. C., Landa, R. J., Denkla, M. B. (2000) Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: Implications for cerebellar contribution.
- Noblett K. L, Swain R. A. (2003). Pretraining enhances recovery from visuospatial deficit following cerebellar dentate nucleus lesion. *Behav Neurosci*. 117(4):785-98.
- Ohyama T, Nores WL, Medina JF, Riusech FA, Mauk MD. (2006). Learning Induced plasticity in deep cerebellar nucleus. *J Neurosci* 6;26(49):12656-63.
- O. Hikosaka, K. Miyashita (1998) Differential roles of the frontal cortex, Basal ganglia, and Cerebellum in Visuomotor Sequence learning. *Neurobiology of learn and mem*. 70, 137-149.
- Petrosini, L. Leggio, M.G. Molinari, M. (1998). The cerebellum in the spatial problem solving: a co-star or a guest star? *Prog Neurobiol*. 56:191-210.

- Prats, J. (2000) cerebello y cognición. *Rev. Neurol Clin*; 1:62-67.
- Poucet B, .(1993) Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on the structure and neural mechanisms. *Psychol Rev*, 100(2):163-182
- Prescott, J. (1971) Early somatosensory deprivation as ontogenic process in the abnormal development of the brain and behavior. *Med Primat*.
- Raudel, Sanchez-Campusano., Agne's Gruart., Jose, M. Delgado-Garcia., (2007). The Cerebellar Interpositus Nucleus and the Dynamic control of Learned Motor Responses, *The Journal of Neuroscience*, June 20, 27(25):6620–6632
- Raymond, J., (1996). The cerebellum: A Neural Learning Machine?. *Science* 272(5265): 1126-1131.
- Riva, D., (1998). The cerebellum contribution to language and sequential functions: evidence from a child with cerebellitis. *Cortex*; 34:279-287.
- Rolando, Luigi., (1809). *Saggio sopra la vera struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervoso*. Sassari: Stampeis da S.S.R.M. Privilegiata.
- Schmahmann, J. D., Sherman, J. C., (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121 (Pt 4): 561-79.
- Sho, Kakizawa., Miwako., Yamasaki., Masahiko, Watanabe., Masanobu, Kano., (2000). Critical Period for Activity-Dependent Synapse Elimination in Developing Cerebellum. *The Journal of Neuroscience*, 20(13):4954–4961
- Shinoda, Y, Sugiuchi, Y, Futami, T, (1993). Axon collaterals of mossy fibers from the pontine nucleus in the cerebellar dentate nucleus. *Can J Neurol Sci*. 3:S19-28
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S., (1978). Memory: brain systems and behavior. *TINS* 11 4: 170-175.

- Tach, W. T., (1997). On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesions studies in man.
- Tulvin, E, Shater, D. L., (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247:301-196.
- Trullier, O., Wiener, Y.S., Berthoz, A., Meyer, J. A., (1997). Biologically based artificial navigation systems: review and prospects. *Prog Neurobiol*, 51:483-544.
- Ubaldo, Manto., Pandolfo, Massimo., (2002), The cerebellum and its disorders, Cambridge University press.
- Duo Xu (2006). Role of the olivo-cerebellar system in timing. *The Journal of Neuroscience*, 26(22):5990 –5995.
- Weniger, G., Irle, E, (2006). Posterior parahippocampal gyrus lesions in the human impair egocentric learning in a virtual environment. *Eur J Neurosci*, 24(8);2406-14.
- Whiteley L, Spence C, Haggard P. (2007) Visual processing and the bodily self. *Acta Psychol (Amst)*. 127(1):129-36. Epub 2007 May 11
- Yamaguchi, S. Tsuchika., H, Kobayashi. S., (1998). Visuo-spatial attention shift and motor responses in cerebellar disorders. *J. cognitive Neuroscience*. 10(1):95-107.
- Ya-weng, Tseng., Jörn, Diedrichsen., John, W. Krakauer., Reza, Shadmehr., Amy, J. Bastian., (2007). Sensory Prediction Errors Drive Cerebellum-Dependent Adaptation of Reaching. *Journal Neurophysiol*, 98(1):54-62.
- Yakuseva, T. A., Shaikh, A. G., Green, A. M., Blazquez, P. M., Dickman, J. D., Angelaky, D. E., (2007). Purkinje cells in posterior cerebellar vermis encode motion in an inertial reference frame. *Neuron*, 21, 54(6); 973-85.