

2002 B – 2007 B

B02008807

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS



EFFECTO DE LA INACTIVACIÓN TEMPORAL DE LA AMÍGDALA
BASOLATERAL SOBRE EL APRENDIZAJE DISCRIMINATIVO Y DE
INVERSIÓN EN RATAS MACHO SEXUALMENTE MOTIVADAS

TRABAJO DE TITULACIÓN EN LA MODALIDAD DE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA

PAULINA HARO MAGALLANES

Las Agujas, Zapopan, Jal., Junio de 2008



Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

Coordinación de Titulación y Carrera de Licenciatura en Biología

1328 C. C.BIOLOGÍA

C. PAULINA HARO MAGALLANES

PRESENTE

Manifiestamos a usted que con esta fecha ha sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de: Tesis e Informes Opción Tesis: con el título: "Efecto de la inactivación temporal de la amígdala basolateral sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en ratas macho sexualmente motivadas" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como Director / a de dicho trabajo el/la: **Dr. Miguel Angel Guevara Pérez** y como asesores a la **Dra. Claudia Amescua Gutierrez** y **M. C. Francisco Abelardo Robles Aguirre**.

Sin más por el momento, le envío un afectuoso saludo.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"

Las Agujas, Zapopan., 21 de mayo del 2008.

DR. FRANCISCO MARTÍN HUERTA MARTÍNEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN



COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE
LICENCIATURA EN BIOLÓGICA

P. A.

M en C. GLORIA PARADA BARRERA
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN

Dr. Fco. Martín Huerta Martínez.
Presidente del Comité de Titulación.
Licenciatura en Biología.
CUCBA.
Presente


Nos permitimos informar a usted que habiendo revisado el trabajo de titulación, modalidad Tesis o Informes, opción Tesis con el título: "Efecto de la inactivación temporal de la amígdala basolateral sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en ratas macho sexualmente motivadas" que realizó la pasante Paulina Haro Magallanes con número de código B02008807 consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorizar su impresión.


Sin otro particular quedamos de usted con un cordial saludo.

Atentamente
Guadalajara, Jalisco.




Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez
Director del trabajo





M. en C. Francisco Abelardo Robles Aguirre
Asesor



Dra. Claudia Amezcua Gutiérrez
Asesor

Nombre completo de los Sinodales asignados por el Comité de Titulación Firma de aprobado

Dra. Graciela Gudíño Cabrera

Dra. Marisela Hernández González

Dr. Alfredo I. Feria Velasco

Supl. Dra. Claudia Amezcua Gutiérrez



2 Junio 2008

Junio 4, 2008

Junio 3 2008

JUNIO 4, 2008

El presente estudio se realizó en el laboratorio de Correlación Electroencefalográfica y Conducta en colaboración con el laboratorio de Neurofisiología de la Conducta Reproductiva del Instituto de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas de la Universidad de Guadalajara.

Director de Tesis

DR. MIGUEL ÁNGEL GUEVARA PÉREZ

Asesores

M. en C. FRANCISCO ABELARDO ROBLES AGUIRRE

DRA. CLAUDIA AMEZCUA GUTIÉRREZ

Comité de Titulación

DRA. GRACIELA GUDIÑO CABRERA .- Sinodal Titular

DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ .- Sinodal Titular

DR. ALFREDO I. FERIA VELASCO .- Sinodal Titular

DRA. CLAUDIA AMEZCUA GUTIÉRREZ .- Sinodal Suplente

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de todo corazón a todos los sujetos experimentales que participaron en este proyecto, por su noble contribución y sacrificio.

Quiero agradecer profundamente a mis padres por el apoyo incondicional que me han brindado, tanto en mi crecimiento personal, como en mi desarrollo educativo. Así como por su dedicación y cuidados. A mi hermano que aunque no lo demuestra, pero se que está presente.

Agradezco profundamente a mis tutores Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez y a la Dra. Marisela Hernández González que desde un principio me dieron la oportunidad entrar a colaborar en sus laboratorios, así como de participar en otras actividades y la realización de este proyecto. Por compartir su conocimiento y experiencias y yo lograra dar un paso más en mi desarrollo. Por su dedicación, apoyándome con sugerencias, revisiones y correcciones que lograron que este estudio se plasmara en este trabajo.

A un gran maestro y asesor M. en C. Francisco Abelardo Robles Aguirre, quien con su paciencia me enseñó las teorías en que se basó este estudio, así como las técnicas de cirugía, infusión, manejo del laberinto y metodología este proyecto. Por sus consejos y sugerencias para seguir con el proyecto. Por todo

su apoyo incondicional y asesoría para la organización de los resultados y redacción de este trabajo.

A mis sinodales Dra. Graciela Gudiño Cabrera, Dra. Claudia Amezcua Gutiérrez, Dr. Alfredo Fera Velasco y Dra. Marisela Hernández por su tiempo y esfuerzo en la lectura de este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio Dr. Leopoldo Flores Mancilla por sus sugerencias en las técnicas quirúrgicas y manejo de animales.

A M.en C. Koral Rivera por sus consejos y sugerencias en todo momento.

A Lucy, Mayra y Ricardo por sus consejos y la convivencia dentro del laboratorio.

A los miembros del laboratorio de Neurobiología del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias por su colaboración en la realización de los cortes histológicos.

DEDICATORIA

A mis sujetos de experimentación

A mis padres

A mi familia

A mis amigos

RESUMEN

El presente estudio fue diseñado para investigar si la inactivación temporal de la amígdala basolateral (ABL) tenía algún efecto en el desempeño de ratas macho en un laberinto "T" utilizando un incentivo sexual, durante dos fases de aprendizaje: discriminativo y de inversión, así como también su desempeño cuando la ABL no se encontraba inactiva.

Los sujetos se sometieron a dos sesiones de registro, llevadas a cabo en dos días con 72 horas de diferencia. En una sesión los grupos con inactivación amigdalina fueron tratados con tetrodotoxina, mientras que en la otra sesión sólo recibieron solución salina. Los sujetos (ratas macho de la cepa wistar) fueron infundidos bilateralmente en la ABL con solución salina (9%) o tetrodotoxina en dos grupos con diferentes dosis, una baja (2.5 ng/0.25µl), y una alta (5 ng/0.25µl). Treinta minutos después se les permitió tener una intromisión con una hembra receptiva y se inició el registro conductual. En ambas fases de aprendizaje se colocó una hembra receptiva en uno de los brazos y una hembra no receptiva en el otro brazo del laberinto "T". El macho era reforzado cada vez que llegaba a la hembra receptiva con una interacción sexual, y era retornado al compartimiento inicial cuando llegaba a la hembra no receptiva. Cada fase de aprendizaje consistió de 7 ensayos. La diferencia entre ambas fases fue que los

compartimientos donde se encontraban las hembras eran cambiadas al brazo contrario. Los parámetros evaluados fueron: número de ensayos correctos, número de ensayos incorrectos y número de ensayos sin respuesta.

La actividad motora espontánea no fue afectada por ninguno de los tratamientos. Las ratas mostraron un déficit en el aprendizaje tanto discriminativo como de inversión cuando la ABL se encontraba inactiva.

Solamente las ratas con la dosis alta de TTX mostraron esta disminución en ambos tipos de aprendizaje. No se presentaron respuestas de perseverancia (respuestas incorrectas), sino ausencia de respuestas. Estos datos coinciden con otros estudios y sugieren que la ABL participa en la asociación estímulo – recompensa, así como en la asignación de valor incentivo y su utilización para guiar la conducta en una tarea motivacional.

ABSTRACT

This study was designed to investigate whether a temporal inactivation of basolateral amygdala (BLA) modifies the performance of male rats in a "T" maze using a sexually motivated task: discriminative and reversal learning; as well as the performance when BLA is active. In order to make these two behavioral evaluations, two sessions were made in two days with a difference of 72 hours.

The subjects were tested in two sessions, carried out in two separate days, with a difference of 72 hours. In a session, subjects with BLA inactivated received a microinjection of tetrodotoxin (TTX), while in the other session received saline solution. Male wistar rats were infused bilaterally over BLA saline solution (9%) or tetrodotoxin in two doses, a lower dose (2.5 ng/0.25 μ l) or a higher dose (5 ng/0.25 μ l). After thirty minutes, males were allowed to have an intromission with a receptive female and proceed with the behavioral testing. In both tasks of learning (discriminative and reversal) a receptive female was placed at one end of the "T" maze, while a non-receptive female was placed at the other end. The male was reinforced with a sexual interaction each time it reached the receptive female. In case it reached the non receptive, was returned immediately to the initial box. There were seven trials for each learning condition. The difference of these conditions was the location of the goal boxes (where females were placed), at the initial learning the location of the receptive

female was always at the same end, during reversal contingencies were changed, and now the receptive female was at the other end. The parameters evaluated were: number of correct trials, incorrect trials and trials with no answers.

Spontaneous motor activity was not altered by the treatments. Rats showed a deficit in discriminative and reversal learning when BLA was inactivated. Only those rats with the higher dose showed this decreasing in both types of learning.

There were no perseveration responses (incorrect answers); instead it was found an increase in absence of responses. This data matches with other studies, which suggest that BLA is involved in associating stimulus-reward, even more in the assignation of the incentive value and the guidance of goal directed behaviors.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. ANTECEDENTES	5
II.I. Aprendizaje.....	5
<i>II.I.1. Aprendizaje Discriminativo</i>	<i>6</i>
<i>II.I.2. Aprendizaje de Inversión</i>	<i>7</i>
II.II. Sistema Límbico y Circuito de Papez.....	8
II.III. La Amígdala	11
<i>II.III.1. Funciones Generales de la Amígdala: Emoción y Motivación</i>	<i>14</i>
<i>II.III.2. La Amígdala Basolateral.....</i>	<i>16</i>
<i>II.III.3. Funciones de la ABL.....</i>	<i>18</i>
<i>II.III.4. Interconexión Amígdala Basolateral y Corteza Orbitofrontal y su participación en el aprendizaje.....</i>	<i>21</i>
<i>II.III.5. Efecto de la inactivación de COF con tetrodotoxina sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en una tarea sexualmente motivada.....</i>	<i>23</i>
II.IV. Conductas Motivadas	25
II.V. Motivación Sexual.....	27
II.VI. Conducta Sexual	29

II.VI.1. <i>Conducta Sexual en la Rata Macho</i>	30
III. JUSTIFICACIÓN	33
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
V. OBJETIVO GENERAL	36
V.I. Objetivos Particulares	36
VI. HIPÓTESIS	38
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	39
VII.I. Sujetos Experimentales	39
VII.II. Aparatos	39
VII.III. Procedimiento.....	42
VII.III.1. <i>Pruebas de Interacción Sexual</i>	42
VII.III.2. <i>Cirugía para Implantación de cánulas</i>	42
VII.III.3. <i>Formación de Grupos</i>	43
VII.III.4. <i>Preparación para el Registro Conductual</i>	43
VII.III.5. <i>Infusión de Tratamientos</i>	44
VII.III.6. <i>Registro Conductual</i>	46
VII.III.7. <i>Verificación Histológica</i>	51
VII.III.8. <i>Análisis Estadístico</i>	51
VIII. RESULTADOS	54
VIII.I. Verificación Histológica	54
VIII.II. Actividad Motora.....	55
VIII.III. Efecto de la TTX sobre el aprendizaje discriminativo y el de inversión	58

VIII.III.1. Comparación entre grupos sin y con tratamiento	58
VIII.III.2. Comparación entre grupos de sujetos con tratamiento en la primer sesión y segunda sesión	67
IX. DISCUSIÓN	76
X. CONCLUSIONES	86
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88

ABREVIATURAS

ABL	Amígdala Basolateral
AMG	Amígdala
ABLa	Amígdala Basolateral anterior
ABLp	Amígdala Basolateral posterior
ABM	Amígdala Basomedial
ABMp	Amígdala Basomedial posterior
ACE	Amígdala Central
ACO	Amígdala Cortical
ACOA	Amígdala Cortical anterior
ACOI	Amígdala cortical lateral
ACOM	Amígdala Cortical medial
ACOP	Amígdala Cortical posterior
AME	Amígdala Medial
PAA	Área piriforme amigdalina
ATV	Área Tegmental Ventral
TR	Área Transición post-piriforme
CNTOA	Cama del Núcleo del tracto olfatorio accesorio
CA	Caudado
CTX olf	Componente amigdalino de la corteza olfatoria
Ft	Componente Frontotemporal del claustró
olf	Componente olfatorio amigdalino
CTX	Corteza cerebral

CG	Corteza del Cíngulo
COF	Corteza Orbitofrontal
CPFm	Corteza prefrontal medial
STR	Estriado
Fr	Formación Reticular
FRX	Fórnix
GLU	Glutamato
HIP	Hipocampo
LC	Locu coeruleus
ACC	Núcleo Accumbens
TALa	Núcleo del Tálamo anterior
LA	Núcleo Lateral Amígdala
NLTO	Núcleo lateral del tracto olfatorio
PA	Núcleo Posterior amigdalino
NR	Núcleo Rafé
CLAVm	Parte ventromedial del claustró
PU	Putamen
SE	Septum
TAL	Tálamo
TTX	Tetrodotóxina

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la evolución los organismos han sido provistos con estructuras cerebrales más complejas y desarrolladas que les permiten realizar conductas un tanto complejas para su supervivencia. Para que estas conductas se ejecuten son necesarios algunos cambios, tanto internos (del propio organismo) como externos (del ambiente)(Reeve, 2003). Así el organismo buscará equilibrar dichos cambios desencadenando una serie de procesos internos (motivacionales) los cuales servirán para iniciar y tener una guía adecuada de la conducta. A estos procesos de motivación también se han definido como instintos, impulsos, expectativa, necesidad, refuerzo, etc. Pero todos refiriéndose explícita o implícitamente a "la fuerza que guía a un individuo a actuar y perseguir metas específicas" (Hernández-González & Prieto-Beracoechea, 2002). Esto implica la existencia de una meta (motivo) y que la conducta se detiene cuando la meta se alcanza.

En los mamíferos se ha visto que estructuras cerebrales específicas como son las límbico-corticales participan en la coordinación de dichos procesos motivacionales. Dentro de estas estructuras parecen existir circuitos neurales que codifican aquella información que tiene relevancia para la obtención de un refuerzo o de una recompensa, es decir, información del valor incentivo de un

estímulo. Más aún, el organismo requiere de estructuras con cierta flexibilidad para determinar cuando un estímulo deja de poseer un valor incentivo (relevante) y cuando otro que no tenía valor incentivo ahora tiene un valor sumamente incentivo para la supervivencia del individuo.

En el contexto experimental se han diseñado varios paradigmas que permiten evaluar los diferentes procesos superiores en los que se ven implicadas varias estructuras cerebrales como algunas de la corteza y otras subcorticales. Un ejemplo de estos paradigmas son las tareas de aprendizaje discriminativo y de inversión. En el cual un organismo aprende a discriminar entre dos estímulos aquel que tiene un valor incentivo más alto y luego reaprender que cambia el valor incentivo de estos estímulos.

Puesto que la amígdala basolateral ABL ha sido asociada a esta importante función, el presente estudio se realizó con la intención de determinar si la inactivación temporal de la ABL tiene un efecto sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en una tarea sexualmente motivada durante la resolución de un laberinto "T" en ratas macho.

II. ANTECEDENTES

II.1. Aprendizaje

A lo largo de evolución, se ha desarrollado un sistema nervioso más complejo, con más capacidades para la supervivencia de los individuos. Tal es el caso de una operación fundamental como lo es el aprendizaje, definido como un *cambio relativamente permanente en la conducta como resultado de la experiencia* (Abramson, 1994). Dicha conducta persistirá hasta que sea apropiada para el individuo, ya sea que contribuya a la supervivencia de éste o simplemente deje de ser placentero o novedoso.

El aprendizaje se puede clasificar según el proceso que este requiera: a) condicionamiento clásico donde se da una asociación entre la presencia de un estímulo y su efectividad de desencadenar un reflejo biológico importante; b) condicionamiento instrumental u operante, donde una contingencia se da cuando un estímulo significativamente emocional se asocia con una conducta y sus consecuencias, así como resultado de la experiencia de las contingencias, el animal aprende las consecuencias de sus actos (Abramson, 1994). Estas consecuencias funcionan como reforzadores, los cuales pueden ser positivos (recompensa) o negativos (castigo) (Rolls, 1999; Rolls & Treves, 2001). Rolls

(1975) define como recompensa a aquello por lo que un animal realizará una conducta (dirigida) para conseguir un objetivo. Mientras que un castigo es aquello por lo que un animal realizará una conducta por medio de la cual el organismo tratará de escapar o evitar alguna situación. En caso de que sea una recompensa, el organismo se dirige hacia la localización del estímulo para obtenerla, logrando en muchos casos realizar tareas más complejas (Rolls, 1999, 2000). Así es como la evolución ha desarrollado este sistema de recompensa y castigo para generar las conductas apropiadas.

II.1.1. Aprendizaje Discriminativo

Uno de los aprendizajes más significativos, es aquel donde se aprende a asociar un estímulo con un segundo estímulo o sus consecuencias (reforzadores) (Rolls & Treves, 2001). Un aprendizaje similar que involucra aprendizaje asociativo, es el aprendizaje discriminativo, donde se requiere hacer una asociación de un estímulo con un reforzador, pero en esta situación se tienen al menos dos estímulos con diferente valor incentivo (reforzadores), por lo que el individuo debe discriminar entre los estímulos, optando por aquel que le sea de mayor interés. En otras palabras, el aprendizaje discriminativo es aquel en el cual una acción produce un reforzador y otra acción produce un reforzador diferente (Holland & Gallagher, 2004), haciendo así que el animal

aprenda a discriminar entre ambos estímulos y tomar una decisión por el cual tenga un valor incentivo más alto.

II.1.2. Aprendizaje de Inversión

Para que se de el aprendizaje de inversión, primero debe haberse consolidado el aprendizaje discriminativo. Una vez que el sujeto es capaz de discriminar entre dos estímulos y sus reforzadores y seleccionar aquel que le es más positivo, ahora se invierten los papeles del valor incentivo para cada estímulo, es decir, el estímulo A que predice para un reforzador A y un estímulo B el cual predice para un reforzador B (fase discriminación), ahora será invertido, el estímulo A predice el reforzador B y el estímulo B predice el reforzador A.

Se han utilizado estos paradigmas de aprendizaje en humanos para medir su habilidad durante diferentes edades (entre niños pre-escolares y jóvenes universitarios) (Kendler & Kendler, 1959; Kendler & D'Amato, 1955). Estos estudios parecen indicar que en adultos el aprendizaje de inversión se da más rápido que el aprendizaje discriminativo inicial. Sin embargo, esta teoría difiere en modelos animales. Uno de los primeros estudios de aprendizaje de inversión en modelos animales fue realizado por Kelleher (1956), cuyos resultados difirieron de aquellos en humanos, pues en ratas albinas el aprendizaje de inversión se dio de manera mucho más lenta que el aprendizaje discriminativo.

Schoenbaum y cols. (1999, 2000, 2003a, 2005) utilizan principalmente estos paradigmas de aprendizaje para evaluar las diferentes funciones de

estructuras límbico-corticales. Este grupo de investigadores utiliza principalmente modelos animales (ratas y primates) en tareas “go - no go”, donde se mide si el sujeto responde o no responde ante la presencia de olores los cuales vienen acompañados de un reforzador ya sea positivo (sucrosa) o negativo (quinina). Al presentarse un olor, el animal tiene la opción de responder a éste (aceptando la solución de sucrosa que lo refuerza) o no responder (cuando el refuerzo es negativo). Ante la presencia un segundo olor, el sujeto tiene que aprender a discriminar cual olor viene acompañado de que reforzador y así responder adecuadamente. Durante la fase de inversión se invierten los reforzadores para cada olor. El olor que se acompañaba de sucrosa, ahora será acompañado de quinina y viceversa para el olor que en un principio era acompañado de quinina. Estos paradigmas de discriminación e inversión también se han utilizado para medir funciones ejecutivas en caninos de edad avanzada (Tapp & cols., 2003).

II.II. Sistema Límbico y Circuito de Papez

Las estructuras del encéfalo que se han relacionado con los procesos motivacionales y emocionales son las que pertenecen al denominado sistema límbico. Este término fue introducido por McLean e incluía en dicho sistema a la amígdala, el hipocampo y la circunvolución del cíngulo, entre otras estructuras subcorticales del cerebro anterior (Hernández-González, 2001) colindantes con la corteza cerebral, de ahí la denominación, pues *limbus* significa *borde* en latín

(Valenstein, 1986). Desde este punto de vista, se refiere a aquellas estructuras topográficamente localizadas en los bordes de los hemisferios (Kötter & Stephan, 1997). Sin embargo, muchos autores consideran otras estructuras subcorticales dentro del sistema límbico.

A finales de los años 30 del siglo pasado, James Papez comenzó a especular que dicho sistema intervenía en los procesos emocionales a través de sus conexiones (Valenstein, 1986; Leighton & cols., 1995). Fue, sin embargo, hasta finales de los cuarenta cuando el denominado circuito de Papez comenzó a ser tomado muy en serio no sólo como interventor, sino como responsable de los estados motivacionales y emocionales en los mamíferos debido a los resultados de diversos experimentos acerca de los dramáticos cambios en las reacciones de determinados mamíferos ante diversos estímulos después de lesionar estructuras del sistema límbico (Valenstein, 1986), y de los experimentos del fisiólogo Hess que mostraron cómo la estimulación de las distintas áreas de la región límbica desencadenaban reacciones de ataque, defensa y de conducta alimentaria sin presencia de alimento (para una revisión, ver Hernández-González, 2001).

Las estructuras involucradas en el circuito inicial propuesto por Papez son: fibras del hipocampo, que llegan al fórnix (FRX). Este último proyecta hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo vía el fórnix post-comisural. Además el fórnix proyecta hacia el núcleo del tálamo anterior (TALa) y otras fibras proyectan al tegmentum del mesencéfalo. De vuelta el TAL proyecta directo al giro del cíngulo para llegar al área entorinal del lóbulo temporal, donde se

conecta con fibras del hipocampo para cerrar el circuito (Leighton & cols., 1995).

Posteriormente se fueron anexando otras estructuras como la corteza prefrontal (CPF) predominantemente la COF y la corteza prefrontal medial (CPFm) que tienen conexiones recíprocas con varias de las estructuras límbicas, el septum (SE) que posee variadas conexiones con la corteza del cíngulo (CG) y la CPF y finalmente la amígdala (AMG) que recibe y envía inervaciones a múltiples estructuras del sistema límbico y a la CPF (ver Hernández-González, 2001). Otras estructuras como área tegmental ventral (ATV) y núcleo accumbens (ACC) son incluidas por algunos autores como parte del sistema límbico (Kötter & Stephan, 1997).

A través de estudios de autoestimulación, se ha comprobado el papel de diversas estructuras del sistema límbico en sensaciones placenteras que impulsan al individuo a realizar una actividad repetidamente para seguir obteniendo la estimulación eléctrica o farmacológica en dichas estructuras, concretamente estas han sido la AMG, la CG, el locus coeruleus (LC), los núcleos del rafe (NR), TAL, el caudado (CA), el putamen (PU), la formación reticular (FR), la COF (Wise, Bauco, Carlezon, & Trojniar, 1992), y la CPFm, con incrementos en la actividad de estructuras como el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (ACC) (Tszchentke, 2000). Aunque en todas estas estructuras se ha demostrado una alta tasa de autoestimulación, ninguna tiene una tasa superior de autoestimulación que la desencadenada por la excitación eléctrica del hipotálamo (Rolls, 1975).

II.III. La Amígdala

La amígdala, descrita por primera vez en 1819 por Burdach, es un conjunto de núcleos de materia gris con forma almendrada localizado en la parte anteromedial del lóbulo temporal. Su localización en otros mamíferos no primates es similar, a diferencia que el lóbulo temporal no se encuentra tan desarrollado (Aggleton & Saunders, 2000). Se localiza ventromedial al estriado y anterior a la parte ventral de la formación hipocampal de mamíferos (Pitkänen, 2000; McDonald, 2003).

Tradicionalmente se consideraron dos grandes grupos amigdalinos principales: a) un grupo antiguo primitivo asociado al sistema olfatorio "centromedial cortical" (núcleo central, medial, núcleo cortical y núcleo lateral del tracto olfatorio); b) y un grupo filogenéticamente reciente "basolateral" (núcleo cortical, lateral, basal y basal accesorio) el cual está asociado a una fisura prominente, denominada fisura amigdalóide (Gloor, 1997; McDonald, 2003).

Posteriormente Swanson y Petrovich (1998) propusieron una nueva clasificación de la amígdala de acuerdo a que los grupos celulares que la constituyen tienen orígenes a partir de distintas regiones cerebrales, así como también por su grado de conectividad, a su vez éstos se pueden distinguir por su distribución de neurotransmisores y por consiguiente su funcionalidad.

Los cuatro grupos amigdalinos funcionales en el cerebro de la rata, descritos por Swanson y Petrovich son los siguientes:

1. Núcleo Central (Autonómico)
2. Núcleo Medial (Sistema Olfatorio Accesorio)
3. Núcleo Cortical (Sistema Olfatorio Principal)
4. Núcleo Lateral y Basolateral (Sistema Frontotemporal cortical)

El núcleo medial amigdalino (MEA) y el núcleo central amigdalino (CEA) utilizan predominantemente GABA como neurotransmisor. Mientras que por otro lado el resto de los núcleos amigdalinos usan glutamato. Sugiriendo así que CEA y MEA tiene mayor número de proyecciones al estriado. Nuevas evidencias sugieren que otros grupos celulares presentan conexiones con la corteza cerebral y el complejo del claustró.

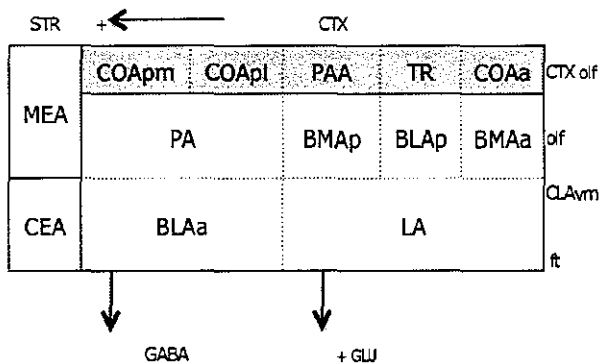


Fig. 1 Representación esquemática de la organización estructural de la amígdala de la rata. MEA, núcleo medial amigdalino; CEA, núcleo central amigdalino; COApm, núcleo cortical amigdalino parte posterior medial; COApl, núcleo cortical amigdalino parte posterior lateral; PAA, área piriforme amigdalina; TR, área transición post-piriforme; COAa, núcleo cortical amigdalino parte anterior; PA, núcleo posterior amigdalino; BMAp núcleo basomedial amigdalino parte posterior; BLAp, núcleo basolateral amigdalino parte posterior; BMAa núcleo basomedial amigdalino parte anterior; BLAa, núcleo basolateral amigdalino parte anterior; LA, núcleo lateral amigdalino; CTX olf, componente amígdalino de la corteza olfatoria; olf, componente olfatorio; CLAvm, parte ventromedial del claustró; CTX, corteza cerebral; ft, componente claustró frontotemporal; STR, estriado (Swanson & Petrovich, 1998).

Pitkänen (2000) adaptó la división propuesta por Price en 1987 de los núcleos amigdalinos.

- Núcleo Profundo
 - Núcleo Lateral
 - Núcleo Basal
 - Núcleo Basal Accesorio

- Núcleo Superficial
 - Núcleo lateral del tracto olfatorio (NLTO)
 - Cama Núcleo de tracto olfatorio accesorio (CNTOA)
 - Núcleo Cortical Anterior y Posterior
 - Núcleo Medial
 - Corteza Periamigdalóide

- Otras áreas amigdalinas
 - Área anterior amigdalina
 - Núcleo Central
 - Área amígdalo-hipocámpal
 - Núcleo intercalado

II.III.1. Funciones Generales de la Amígdala: Emoción y Motivación

Después del hipocampo, la amígdala es la estructura más importante del sistema límbico, al cual se le ha vinculado en procesos emocionales y motivacionales. Gracias a su localización y proyecciones con otras estructuras, la amígdala recibe información sensorial altamente procesada la cual puede clasificarse como reforzante (asociada a una recompensa o castigo) o no, siendo en este caso un factor importante para el aprendizaje asociativo (Rolls, 1975, 1999). Diferentes estudios sugieren que la amígdala participa en la percepción

del valor hedónico de un estímulo, es decir, cuando la amígdala es estimulada, se desencadena una serie de emociones, conductas, estados de ánimo incluyendo aquellos indicativos de placer, tristeza, dolor, felicidad, miedo, etc. (Gloor, 1997). Mas aún, cuando un estímulo relacionado con un estado emocional como lo puede ser la comida o una potencial pareja para copular, la amígdala es la encargada de iniciar una serie de reacciones en respuesta a este estímulo, llamado proceso motivacional (Reeve, 2003).

La motivación es un término controversial, el cual ha sido debatido a través de la historia y se le han adjudicado varias definiciones, así como también distintos nombres. Desde la antigua Grecia se creía de la existencia de componentes viscerales y sensitivos que regulaban la voluntad y por ende la conducta. Más tarde, Darwin en su libro “El origen de las especies” denominó instintos a aquellas conductas automáticas y estereotipadas que presentan los individuos para la supervivencia. Con el tiempo se fueron modificando estos nombres según la corriente que influyera en la época, términos como impulso, pulsiones, refuerzos, necesidades, emociones, intereses, etc. (Hernández-González & Prieto-Beracochea, 2002). Las definiciones que se han utilizado para definir la motivación hacen alusión a un cambio en el comportamiento derivado de factores internos y externos. Sin embargo, se debe hacer énfasis en diferenciar la motivación de otros términos relacionados.

Todas las características que se le atribuyen a la motivación no son más que el intento de explicar la “causa del movimiento”, es decir, el por qué de las conductas que presentamos los seres vivos. La motivación implica estados

internos y externos que dirigen al organismo hacia metas o fines determinados, haciendo que la conducta tenga cierta intensidad (Escobar Briones & Aguilar Roblero, 2002; Bindra, 1974).

II.III.2. La Amígdala Basolateral

De acuerdo a la amplia gama de antecedentes sobre la clasificación de la amígdala, tomaremos el núcleo basolateral propuesto por Swanson y Petrovich con todas sus subdivisiones: núcleo lateral, LA; núcleo basolateral BLA; núcleo posterior (PA) (Fig 2).

El complejo basolateral es el más grande en todos los mamíferos. Más aún, es el grupo que representa el mayor progreso a lo largo de la evolución, por lo que lo lleva a un mayor tamaño en primates. Sin embargo, su clasificación es la que ha dado mayor controversia (Gloor, 1997).

La ABL se le llama a lo que en un principio se denominó la extensión temporal del claustró, refiriéndose a éste como el núcleo profundo o la última capa de la corteza (Pitkänen, 2000). El núcleo lateral se encuentra caudalmente sobre la corteza ventral temporal. El núcleo basomedial (ABM) y núcleo posterior (PA) se encuentran sobre lo profundo de la corteza olfatoria (Swanson & Petrovich, 1998). La ABL tiene dos tipos celulares principales: células que se asemejan a neuronas corticales piramidales y neuronas estrelladas.

Las principales proyecciones aferentes de ABL provienen de áreas corticales sensoriales (gustativa, visceral, auditiva y visual), las cuales envían la información altamente procesada; de la corteza frontal (corteza prefrontal medial y orbital lateral); formación hipocampal (corteza entorinal, subiculum temporal; sistema olfatorio (corteza piriforme); tálamo (línea media del tálamo, núcleo paraventricular, núcleo paratenial); hipotálamo; estriado (globo pálido y sustancia innominata). Las proyecciones eferentes de ABL son hacia: áreas sensoriales corticales; corteza infralímbica y prelímbica, prefrontal (medial y orbital lateral); formación hipocampal (corteza entorinal, CA1); sistema olfatorio (corteza piriforme); tálamo (núcleo mediodorsal del tálamo); hipotálamo (núcleo hipotalámicoventromedial y dorsomedial) y estriado ventral (núcleo accumbens, caudado-putamen, globo pálido, sustancia innominata) (Pitkänen, 2000; McDonald, 2003; McDonald, 1998; Swanson & Petrovich, 1998).

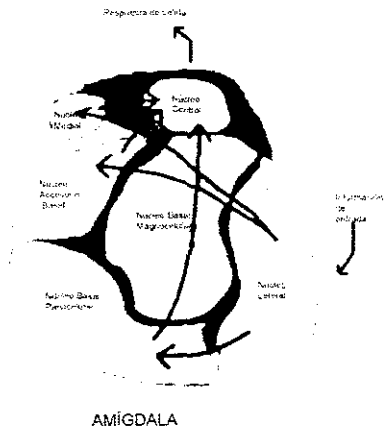


Fig. 2 Imagen de principales núcleos amigdalinos.

II.III.3. Funciones de la ABL

Desde los primeros estudios de Weiskrantz en 1956, se mostró que una ablación de amígdala ocasionaba un déficit en el aprendizaje de una tarea de evitación. Hablando de primates se ha observado que lesiones sobre ABL producen un déficit en el aprendizaje asociativo de estímulos visuales con otros estímulos reforzantes (Gaffan, 1992). La ABL tiene vías de entrada de áreas visuales y auditivas sobre objetos que se pueden convertir en reforzadores secundarios (estímulos neutros inicialmente) como resultado de una asociación con reforzadores primarios (reforzadores innatos) por parte de la amígdala, así como también vías de entrada de reforzadores primarios (gustativas, olfativas) (Rolls, 1999; Rolls & Treves, 2001). Estudios donde se lesiona la ABL se ha observado que se ve alterado la capacidad de identificar o discriminar olores o algún otro estímulo que provenga de alguna señal visual o auditiva, aún cuando se ha demostrado que permanece intacta la capacidad de detectar estas señales y su intensidad (Baxter & Murray, 2002). Estudios realizados por Rolls sugieren que la amígdala es activada cuando un olor se encuentra vinculado con un estado altamente emocional, así como en la modulación de memoria emocional (Rolls, 1975).

Por otro lado, estudios con ratas también sugieren que la ABL participa en la conducta producida por aprendizaje asociativo con recompensas, es decir, tiene la capacidad de modificar las conductas de respuesta hacia un estímulo

condicionado en base a la asignación de un valor incentivo del estímulo incondicionado (Gallagher & Schoenbaum, 1999). En un estudio se reportó que la lesión de la ABL afecta las respuestas apetitivas sexuales mantenidas por un reforzador visual secundario, pero no afecta la conducta del reforzador primario (cópula con la hembra) (Everitt & cols., 1989). En este mismo estudio se anexa que los efectos de incentivos aprendidos de estímulos neutros condicionados con recompensa son mediados por la ABL actuando a través del estriado ventral, más específicamente el núcleo accumbens. Otro estudio demostró que en ratas, la preferencia de un lugar condicionado (lugar donde se les daba un reforzador primario) se veía disminuida por una lesión excitotóxica de ABL (Everitt & cols., 1991). Más aún, las lesiones excitotóxicas en ABL provocan una alteración en las respuestas conductuales a una luz asociada con un administración intravenosa de cocaína, sin alterar la conducta asociada directamente con el reforzador primario (cocaína). Se ha mostrado que ratas con lesiones en ABL muestran una disminución neofóbica a nuevas comidas (Rolls, 1975), es decir, pierden la capacidad de realizar una nueva asociación a un nuevo alimento, siendo que éste puede resultar aversivo. Ledoux y cols (1990) han demostrado que lesiones sobre amígdala atenúan las respuestas de miedo aprendidas cuando algunos sonidos son asociados con choques eléctricos.

Wilson y Rolls (1990, 1993) observaron que algunas neuronas de la amígdala respondían a estímulos recompensantes visuales, pero también que respondían a otros estímulos que no estaban asociados con una recompensa.

A esto dieron una posible explicación, donde neuronas relacionadas con respuestas asociadas con recompensas también respondían a estímulos relativamente novedosos. Cuando a un mono se le presenta un estímulo novedoso, éste se guiará al estímulo para explorarlo y determinar si es reforzante. Varias presentaciones de dicho estímulo resulta en una habituación de las neuronas de la amígdala, a menos que un mecanismo de asociación de patrones detecte la co-ocurrencia con un reforzador primario. En dicho caso, se incrementa la actividad sináptica para ese objeto, continuando así para producir una respuesta dependiendo si es un reforzador positivo o negativo (Rolls & Treves, 2001).

Estudios por Gottfried y cols. (2003) en humanos utilizando imágenes de resonancia magnética, muestran la activación de la amígdala cuando los sujetos son sometidos a un condicionamiento clásico, donde el estímulo condicionado adquiere un valor reforzante (estímulo incondicionado). Cuando se devalúa el estímulo incondicionado se observa un decremento en la activación de la amígdala. Sugiriendo esto, que participa en la predicción de las expectativas del reforzador.

Otro aspecto interesante de las neuronas de la amígdala, es que responden al reconocimiento facial. Especialmente es en el núcleo basal en primates donde se ve una marcada respuesta amigdalina al reconocimiento de expresiones faciales (Amaral, 1992; Rolls, 1990, 1992; Leonard & cols., 1985). Evidencias en humanos también demuestran resultados consistentes con los anteriores. Dado que los principales daños cerebrales se localizan en el lóbulo

temporal, restringiéndose a la amígdala. Pacientes con daños en estas zonas muestran una ineficiencia en el reconocimiento de expresiones faciales así como su identificación (Calder & cols., 1996). También muestran un daño en el reconocimiento auditivo de miedo y coraje (Hornak & cols., 1996).

II.III.4. Interconexión Amígdala Basolateral y Corteza Orbitofrontal y su participación en el aprendizaje

La corteza prefrontal en las ratas está formada por las áreas medial, sulcal y orbitofrontal (COF). Ésta última se ubica en la parte dorsal del surco rhinal. La COF ha sido incluida dentro del sistema límbico por sus fuertes conexiones con estructuras como la amígdala, hipotálamo, el cíngulo, el área tegmental ventral, el tálamo y el núcleo accumbens.

La amígdala basolateral es el complejo amigdalino que tiene proyecciones más densas y recíprocas con la corteza orbitofrontal (Carmichael & Price, 1995). Esta conexión provee un circuito crítico para usar estímulos incentivos para guiar la conducta, así como en la formación de expectativas de reforzadores en una conducta motivada (Saddoris & cols., 2005; Holland & Gallagher, 2004; Schoenbaum & cols., 1999; 2003a). El término “expectativa” se refiere a la activación de la asociación de la representación de un reforzador con un evento que lo antecede, prediciendo así, la obtención del reforzador (Baxter & cols., 2000).

Las neuronas dentro de la COF parecen mostrar rapidez en la inversión de sus respuestas en el aprendizaje de inversión, es por eso que la COF parece estar involucrada en el re-aprendizaje (repeticiones) y en re-asociación de estímulos-recompensas, en comparación con un aprendizaje inicial, donde la amígdala parece tener un papel más importante (Rolls, 1999).

El circuito COF-ABL está implicado en la asignación de valor incentivo de los estímulos así como en el desarrollo de expectativas y acciones que llevan a éstas. Para estudiar estos procesos se han desarrollado paradigmas de aprendizaje asociativo convencional. Este aprendizaje asociativo se debe a los condicionamientos clásico o Pavloviano y al condicionamiento instrumental y a la asociación que éstos establecen entre estímulos y respuestas, así como a la memoria de la representación del incentivo.

El principal paradigma utilizado para estudiar el papel de la amígdala es el condicionamiento clásico. Sin embargo, se han propuesto otros paradigmas utilizando condicionamiento instrumental u operante (Balleine & Dickinson, 1998; Holland & Gallagher, 2004; Saddoris & cols., 2005). Cabe destacar que el condicionamiento instrumental se realiza principalmente en corredores (larga distancia) y laberintos donde se requiere que el animal se desplace una distancia considerable (Abramson, 1994). Laberintos en forma de "Y" o en forma "T" son los principalmente utilizados para tareas de aprendizaje, preferencia y memoria espacial. Experimentos en laberintos "T" requieren que los animales alternen su preferencia de "cajas meta" colocadas en ambos brazos y recuerden experiencias específicas que tuvieron en éstos como

reforzadores. El sujeto a evaluar se coloca en la caja inicial, mientras dos reforzadores distintos se colocan en las caja meta; así el sujeto tiene que discriminar entre ambos brazos y resolver para aquel donde se encuentra el reforzador positivo (Balleine & Dickinson, 1998).

II.III.5. Efecto de la inactivación de COF con tetrodotoxina sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en una tarea sexualmente motivada

En un estudio previo en este laboratorio, Robles-Aguirre (2006) como parte de su tesis de maestría propuso un modelo experimental para observar la participación de la COF durante el aprendizaje de inversión en ratas macho sexualmente motivadas. En este modelo se inactivó la COF con tetrodotoxina. Esta inactivación es temporal o reversible, pues sus efectos son disipados después de un periodo determinado (Bermudez-Rattoni & cols., 1991). La tetrodotoxina es un neurotóxico que bloquea específicamente los canales de sodio, previniendo la ocurrencia de potenciales de acción en las neuronas del área afectada (Kilpatrick & Cahill, 2003; Boehnke & cols., 2001). Los efectos máximos de la TTX a partir de su administración comienzan a los 30 minutos, continuando hasta los 120 minutos (Lorenzini & cols., 1995) e incluso a los 240 minutos (Vafei & Rashidy-Pour, 2004). Los efectos de la TTX disminuyen gradualmente durante las siguientes 24 horas hasta disiparse (Lorenzini & cols., 1995), incluso se reporta un efecto hasta las 48 horas (Bermudez-Rattoni &

cols., 1991). En este estudio se utilizaron dos dosis de TTX, una baja (2.5 ng/5µl solución salina) y una alta (5 ng/5µl solución salina), esto con el fin de determinar la dosis necesaria para inactivar la región orbitofrontal. Ratas macho con la COF inactivada con TTX fueron sometidos a la resolución de un laberinto "T", en el cual su tarea era llegar a una de las hembras (receptiva) colocada en una de las cajas meta para obtener un reforzador positivo (una intromisión con dicha hembra). El diseño experimental consistió en evaluar tanto el aprendizaje discriminativo como de inversión durante 7 ensayos en cada sesión. Las ratas no mostraron ninguna dificultad en el aprendizaje inicial (aprendizaje discriminativo). Sin embargo, se observó que durante el aprendizaje de inversión, las ratas con la COF inactivada con TTX era más pobre que aquel de las ratas control, siendo estos estudios congruentes con aquellos realizados por Schoenbaum y cols. (2003a, 2003b,). Lo que más predominó en este estudio es que no se observó una perseveración de las respuestas (llegar a la hembra incorrecta en el aprendizaje de inversión), pero si una diferencia significativa en el número de no respuestas (la rata no salía del compartimiento inicial). Esta presencia de una disminución de la habilidad para realizar el aprendizaje de inversión sin deterioro significativo del aprendizaje discriminativo, parece ser evidencia a favor de la propuesta de Schoenbaum y cols. (1999, 2000, 2001, 2002, 2003a, 2003b, 2003c), la cual menciona que las neuronas de la COF participan de manera importante en la codificación de las asociaciones entre señales del medio ambiente y una recompensa que permitirían que dichos estímulos del medio predigan la aparición del incentivo. Tal codificación

proveería una base para los procesos psicológicos en los cuales las representaciones de las recompensas son requeridas para guiar la conducta. Más aún, la eliminación de dicha representación podría dar cuenta de la disminución de las respuestas correctas producida en monos luego del daño al circuito AMG-COF, de manera que el sujeto no tendría posibilidad de recibir una guía adecuada proveniente del valor incentivo modificado de las recompensas (Baxter & cols., 2002).

II.IV. Conductas Motivadas

Como se mencionó anteriormente, la amígdala participa en procesos motivacionales, así como en la guía de conductas, por lo que es importante definir que son éstas.

Los animales presentan dos tipos de conductas: reflejas y motivadas. Las primeras consisten en respuestas involuntarias y estereotipadas que requieren la presencia de un estímulo para que ocurran, mientras que las conductas motivadas, orientan al individuo hacia una meta específica y son voluntarias e impredecibles. Para que se inicien dichas conductas son necesarios tanto estímulos internos como externos, por lo que involucra una compleja actividad de circuitos neuronales principalmente del prosencéfalo. Más aún, implica procesos anticipatorios como es la planeación y aprendizaje, así como también de una coordinada actividad motora. En otras palabras, la motivación lleva a la ejecución de una tarea y a mantenerla, donde el individuo tiene alguna

expectativa de la emergencia y satisfacción de un motivo, dando lugar al aprendizaje y memoria (Reeve, 2003).

Estas conductas se pueden clasificar en primarias o secundarias de acuerdo a las necesidades del individuo. Las primarias o también llamadas fisiológicas son aquellas cuyos motivos o necesidades son indispensables para la supervivencia de un individuo. Por lo tanto no son aprendidas, sino innatas, como puede ser el hambre, la sed, algún déficit fisiológico, y en un caso más complejo la activación sexual, la cual es indispensable para la supervivencia de la especie. Mientras que las motivaciones secundarias son aquellas que se observan principalmente en los humanos, las cuales son importantes para lograr una satisfacción personal, que involucran actividades intelectuales y sociales (para una revisión, ver Hernández- González & Prieto-Beracoechea, 2002).

Una característica muy importante de las conductas motivadas es que aumenta el "*arousal*", esto es, un incremento en el nivel de alertamiento, disminuyendo el umbral de comportamiento, y por lo tanto un desencadenamiento de la acción del individuo. Para que estos motivos logren aumentar el *arousal* y por ello llevar a cabo la ejecución para su obtención, se requiere de una privación previa a la presentación de dicho motivo o alguna insatisfacción de éste.

Las conductas motivadas se caracterizan por tener tres fases, las cuales siguen un patrón de eventos sincronizados, y conforme se van dando, la

intensidad de la motivación se va mitigando hasta el cese de la actividad cuando el organismo este satisfecho. La fase de iniciación, la cual se puede dar por deficiencias fisiológicas o señales externas del ambiente. La fase de procuración, en la cual se da la excitación general y se da el desplazamiento y orientación hacia la meta. Finalmente la fase consumatoria, no es más que la realización de respuestas motoras que llevan a la saciedad y a la culminación de la respuesta (Swanson & Mogenson, 1981). Es en esta última fase donde se dan los mecanismos de reforzamiento, los cuales determinarán la conducta futura de un organismo (Bindra, 1974). En otras palabras, estas fases tienen como fin: activar, guiar y organizar una conducta motivada (Reeve, 2003).

II.V.Motivación Sexual

La motivación sexual se define como todas aquellas conductas que realiza un sujeto para tener acceso a la interacción copulatoria. En la mayoría de los animales, para que el macho se motive sexualmente, debe ser estimulado por una hembra. El macho percibe estos estímulos a través de señales distales de la hembra, las cuales estimulan receptores olfativos, auditivos, visuales y/o somato-sensoriales (Manzo-Denes & Hernández-Aguilar, 2002). La detección y procesamiento adecuado de estos estímulos incentivos (sexualmente relevantes para el macho) permite que se genere la activación sexual, mecanismo de arousal o motivación sexual (Beach, 1976; Agmo, 1999). Bajo esta premisa, se puede hacer una clara distinción entre la búsqueda del

contacto sexual (motivación sexual) y la capacidad de ejecutar los actos copulatorios (Meisel & Sachs, 1994; Agmo, 1999).

Desde tal punto de vista, la ejecución de la conducta sexual descansa en mecanismos fisiológicos cuya base anatomo-estructural sí es heredada filogenéticamente pero que, sin embargo, no es exclusiva de la motivación para la reproducción, sino que posibilita la propiedad recompensante de la ejecución sexual y su función como incentivo (Agmo, 1999; Matthews & cols., 1997).

De acuerdo con el modelo de motivación incentiva propuesto por (Bindra, 1974) y adaptado a la motivación sexual por (Agmo, 1999) (Fig. 3), las conductas de aproximación y búsqueda tienen características diferenciadas entre los machos y las hembras de una especie. Es probable que para las hembras las señales del macho actúen en función de un reforzador incondicionado, de ello se tienen múltiples ejemplos como cuando la presencia del macho desencadena en una hembra conductas proceptivas, o las respuestas de receptividad ante la estimulación táctil del macho. Esto parece tener su explicación en estados motivacionales anteriores a la exposición de la hembra al macho que son determinados por los ciclos hormonales relacionados con la reproducción de las hembras y que convierten en recompensante per sé la exposición y el contacto con el macho. En tanto que para los machos las señales provenientes de las hembras podrían tratarse inicialmente como estímulo condicionado asociado a la sensación recompensante de la estimulación táctil de la región perineal de su cuerpo (en machos con experiencia sexual previa).

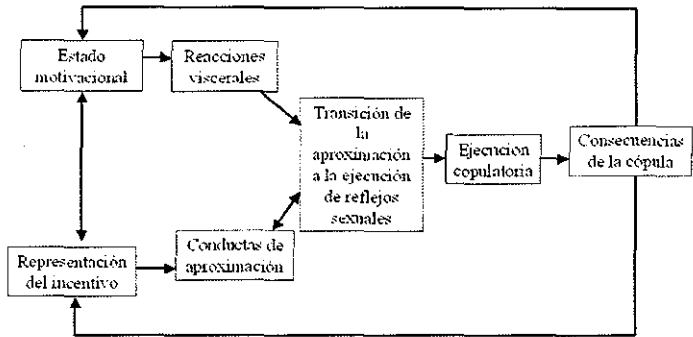


Fig. 3 Modelo de la motivación sexual incentiva en la rata macho propuesto por Agmo, 1999.

II.VI. Conducta Sexual

La conducta sexual es el medio por el cual los miembros de una especie se reproducen, creando nuevos miembros y propagando su linaje. Sin embargo, a menudo la reproducción no es el único fin de la conducta sexual, sino la obtención de placer, la transmisión del genotipo o el establecimiento de relaciones dominantes (Meisel & Sachs, 1994). Para el individuo envuelto en la conducta sexual, ésta no tiene otra finalidad más que su propia ejecución. La ejecución de reflejos sexuales es capaz de promover el aprendizaje funcionando como reforzador (Agmo, 1999), siendo así la conducta sexual altamente recompensante.

La conducta sexual se da en pareja, entre un macho y una hembra conespecíficos, los cuales interactúan físicamente, llevando a cabo un proceso con alto grado de complejidad y coordinación. Cuando se da ésta conducta, cada miembro de la pareja adopta posturas y movimientos estereotipados y característicos de acuerdo a su sexo (Manzo-Denes & Hernández-Aguilar, 2002). Siguiendo una serie de patrones se da esta laboriosa conducta, que llega a ser muy particular en distintas especies. La copulación se podría definir como esta expresión conductual de la fisiología reproductiva de un organismo. Los sistemas reproductivos que llevan a cabo dicha conducta son estructuras desarrolladas a lo largo de meses o incluso años, por medio de señales neuroendocrinas (Meisel & Sachs, 1994).

II.VI.1. Conducta Sexual en la Rata Macho

La conducta sexual al ser una conducta motivada, es dividida en dos fases: la fase apetitiva y la fase consumatoria (Beach, 1976). Durante la primer fase, el macho es capaz de identificar una hembra receptiva, por medio del olfateo. Durante la conducta sexual, el macho sigue una serie de patrones estereotipados, que lo acercarán a la hembra. En esta primer fase el macho busca la iniciación de la cópula, es durante este periodo que el macho corteja a la hembra, mientras ésta corretea en forma de zigzag, el macho la persigue e investiga la región genital, al mismo tiempo la hembra dirige sus flancos traseros hacia él (Beach, 1976; Agmo, 1999; Meisel & Sachs, 1994) La fase

consumatoria es aquella donde se da la interacción sexual o cópula. El macho realiza una serie de movimientos y posturas que permiten esta interacción. Estas posturas se clasifican de acuerdo a su intensidad y el acercamiento que lleguen a tener los órganos sexuales de ambos pueden ser: trepes, montas, intromisión y eyaculación. Los trepes se caracterizan porque el macho trepa sobre la grupa de la hembra, sujetando los flancos traseros de la hembra con sus patas delanteras. En las montas, al igual que en el trepe, el macho coloca sus patas delanteras sobre los flancos de la hembra, pero esta vez realiza movimientos pélvicos rítmicos, durante esta conducta el macho intentará la inserción vaginal sin conseguirla y se desmonta de la hembra muy suavemente. Las intromisiones ocurren cuando todo lo anterior se da, pero en esta ocasión se logra la inserción peneana intravaginal. No obstante, la serie de movimientos pélvicos finaliza con un movimiento pélvico profundo hacia delante, y así el macho se desmonta de una manera abrupta, separándose violentamente de la hembra y dando dos o tres pasos hacia atrás. Acompañando estos patrones sigue un acicalamiento genital por parte del macho (González-Pimentel & Hernández-González, 2002; Meisel & Sachs, 1994). Posteriormente a una serie de montas e intromisiones viene la eyaculación. Esta conducta es similar a la intromisión, pero esta vez el último movimiento pélvico es más profundo al de la intromisión y el macho se mantiene en su punto más rostral por algunos segundos, mientras se da la expulsión seminal. Durante la eyaculación el macho eleva las patas delanteras y eleva los cuartos traseros en repetidas ocasiones. Finalmente, el macho se desmonta lentamente; continuando así con

la conducta de acicalamiento genital. A este periodo que se le conoce como post-eyaculatorio o refractario y su duración varía de cuatro a diez minutos, donde el macho entra en un estado de inactividad sexual y se desinteresa por la hembra. Este periodo termina cuando el macho se vuelve a interesar por la hembra e inicia todo el proceso otra vez (Meisel & Sachs, 1994; González-Pimentel & Hernández-González, 2002). La actividad sexual se llega a repetir de tres a siete ocasiones, hasta que el individuo muestra desinterés total al llegar a la extenuación sexual.

Cabe destacar que los machos inexpertos sexualmente son capaces de llegar a hacer una transición de conductas pre-copulatorias a copulatorias debido a la activación de reflejos (movimientos pélvicos) por la estimulación táctil accidental, continuando con éstos de manera automática. Sin embargo, en machos sexualmente expertos, la ejecución de los actos copulatorios ya fueron condicionados con los estímulos provenientes de la hembra, por lo que la próxima vez que se le presente una hembra receptiva será capaz de ejecutar las conductas copulatorios con mayor rapidez (Agmo, 1999).

III. JUSTIFICACIÓN

Existen numerosas evidencias que fundamentan el importante papel que juega la amígdala basolateral en el procesamiento de estímulos, en la modulación de los estados emocionales y en el aprendizaje. La mayoría de estos estudios que se han realizado para evaluar el papel de la amígdala basolateral y de otras estructuras cerebrales en el aprendizaje, utilizan principalmente la comida o la bebida como reforzadores. Puesto que la ABL parece íntimamente relacionada con la motivación de conductas guiadas por el olfato y que la conducta sexual es una conducta motivada dependiente en gran medida de la estimulación olfatoria y somato-sensorial proveniente de la pareja, en este trabajo proponemos que la conducta sexual puede ser utilizada como estímulo reforzador para el aprendizaje, pues hasta la fecha no se ha reportado algún estudio sobre el papel de la amígdala basolateral de la rata macho en la asociación del estímulo de una hembra receptiva, con su medio ambiente, donde también este implicado el aprendizaje discriminativo y de inversión por condicionamiento instrumental.

Gracias a la amplia evidencia que existe sobre el papel de la amígdala basolateral en el aprendizaje asociativo o discriminativo, del fundamental papel

que juega la inter-conexión entre COF-ABL en la asignación del valor incentivo de los estímulos, y al previo estudio realizado por Robles-Aguirre donde se inactivó la COF en un paradigma utilizando la conducta sexual como incentivo en la resolución de una tarea sexualmente motivada, es de interés conocer si la inactivación temporal de la amígdala basolateral altera la asociación inicial estímulo-recompensa, afectando así, el aprendizaje discriminativo y probablemente el aprendizaje de inversión utilizando la conducta sexual como reforzador.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los diseños experimentales de aprendizaje discriminativo y de inversión han sido ampliamente usados para evaluar la funcionalidad de la amígdala basolateral durante tareas que requieren flexibilidad conductual en la asociación de estímulos incentivos. Esta región amigdalina está implicada en procesos de aprendizaje, asignación de valor incentivo y en el procesamiento de estímulos relevantes. La conducta sexual es una conducta motivada y en varios trabajos ha sido mostrado que tiene propiedades hedónicas y reforzantes. En un estudio previo fue mostrado que la inactivación temporal de la corteza orbitofrontal altera el aprendizaje de inversión en ratas macho durante una tarea sexualmente motivada, utilizando la interacción sexual como reforzador. Ya que como se ha mencionado, la corteza orbitofrontal tiene conexiones con la ABL, constituyendo un sistema que juega un papel importante en la modulación del aprendizaje, en este estudio se determinó si la inactivación temporal de la amígdala basolateral afecta el aprendizaje discriminativo (inicial) y el aprendizaje de inversión en ratas macho sexualmente motivadas durante la resolución de un laberinto T.

V. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la inactivación temporal de la ABL altera el aprendizaje tanto discriminativo como de inversión de ratas macho sometidas a la resolución de un laberinto "T" utilizando un incentivo sexual.

V.I. Objetivos Particulares

1. Evaluar si ratas macho sexualmente motivadas pueden realizar el aprendizaje discriminativo de un incentivo sexual (hembra receptiva) en un laberinto "T" mientras su ABL permanece inactiva.
2. Evaluar si ratas macho sexualmente motivadas pueden realizar el aprendizaje discriminativo de un incentivo sexual (hembra receptiva) en un laberinto "T" mientras su ABL se encuentra activa.
3. Evaluar si ratas macho sexualmente motivadas pueden realizar el aprendizaje de inversión de un incentivo sexual en el laberinto "T" mientras su ABL permanece inactiva.

4. Evaluar si ratas macho sexualmente motivadas pueden realizar el aprendizaje de inversión de un incentivo sexual (hembra receptiva) en un laberinto "T" mientras su ABL se encuentra activa.
5. Evaluar si ratas macho sexualmente motivadas pueden realizar el aprendizaje discriminativo e inversión independientemente de una experiencia de aprendizaje previa.
6. Determinar si la inactivación temporal de la ABL altera el valor incentivo de la hembra receptiva.

VI. HIPÓTESIS

La inactivación temporal de la amígdala basolateral en ratas macho disminuirá o suprimirá tanto el aprendizaje discriminativo como el de inversión durante la resolución de un laberinto "T" utilizando un incentivo sexual como reforzador.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

VII.I. Sujetos Experimentales

Se utilizaron 24 ratas macho adultas de la cepa Wistar con una edad promedio de 90-120 días y un peso de 280-380 grs. del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Estas fueron destetadas el día 22 posterior a su nacimiento y se hospedaron en cajas de acrílico transparente bajo condiciones de ciclo invertido de luz-oscuridad (12 horas luz/ 12 horas oscuridad), con una temperatura de 20-25° C aproximadamente, con agua y comida ad-libitum.

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

VII.II. Aparatos

Se utilizó una caja de campo abierto con forma cuadrada, hecha de plástico (55 cm. x 55 cm.) con el piso dividido en 25 cuadros, de 11 cm. cada uno, para

evaluar la actividad motora espontánea de la rata. Todo el interior de la caja de plástico era de color gris y las líneas divisorias de color negro. Las paredes de la caja tenían una altura de 14 cm (Fig. 4).

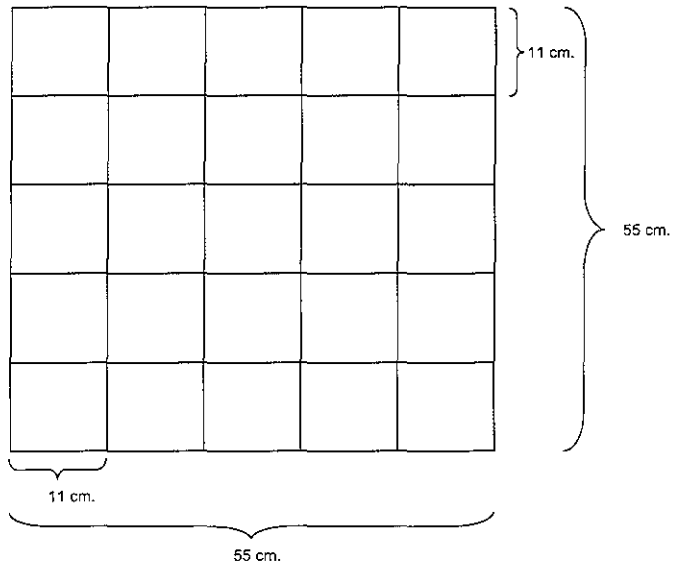


Fig. 4. Caja de campo abierto en donde se evaluará la actividad motora espontánea de la rata macho durante 10 minutos

También se utilizó un laberinto "T" hecho de madera. Este consistió de un corredor principal cuyo largo era de 52 cm unido uno de sus extremos a un compartimiento inicial cerrado por una puerta manualmente removible (forma de guillotina). Este compartimiento era una caja cuadrada con dimensiones de 21 cm por 21 cm, y en el otro extremo del corredor, se ensambló a otro corredor

que constituía los dos brazos laterales. Cada brazo tenía una de longitud 45 cm. La altura de las paredes de los corredores era de 10.5 cm. Al final de cada brazo se encontraban dos compartimientos, del mismo tamaño que el inicial, los cuales permanecían cerrados con puertas de madera removibles. Todo el interior del laberinto incluyendo las paredes de los compartimientos era de color café claro (Fig. 5).

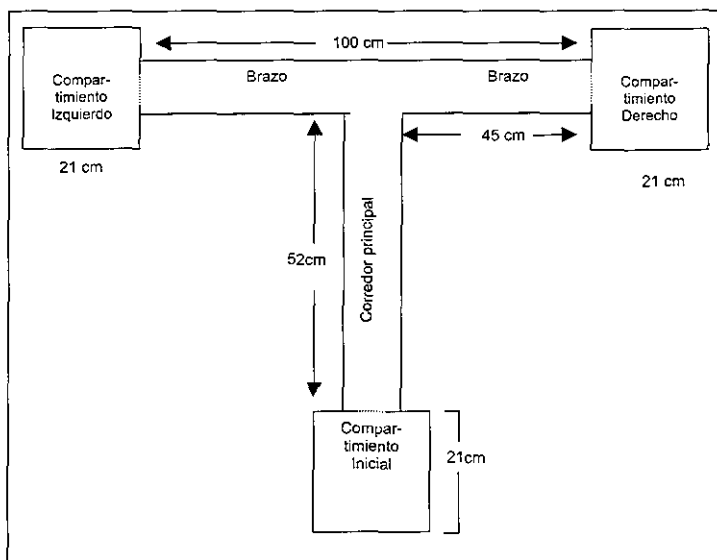


Fig. 5. Laberinto "T". Todos los compartimientos se hallaban sin acceso, sin embargo, poseían puertas removibles manualmente.

VII.III. Procedimiento

VII.III.1. Pruebas de Interacción Sexual

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

VII.III.2. Cirugía para Implantación de cánulas

Se sometieron 24 ratas macho sexualmente expertas a una cirugía estereotáxica para colocarles bilateralmente en la ABL una cánula de acero inoxidable (calibre 23, 13 mm.). Las ratas fueron anestesiadas mediante una inyección intra- peritoneal de anestésico (pentobarbital sódico, 50 μ l/Kg.). Después se colocaron en el estereotáxico para que se les realizara una incisión que permitiera visualizar la parte superior anterior del cráneo. En éste se taladraron dos agujeros para introducir las cánulas de manera bilateral, según las coordenadas estereotáxicas en relación a Bregma (posterior = -2.8 mm, Lateral = \pm 4.8 mm, y Altura = -6.8 mm. por debajo de la dura) de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (1986). De modo que las puntas de las cánulas quedaron 2 mm por arriba de la amígdala basolateral derecha e izquierda. Finalmente, las cánulas fueron fijadas al cráneo con acrílico dental.

Posterior a la cirugía, cada rata macho permaneció hospedada en el bioterio en cajas de acrílico transparente y de forma independiente. Después

de un período de recuperación post-quirúrgica de 5-7 días, cada rata fue sometida a una prueba de interacción sexual con el fin de determinar si la cirugía no afectó la ejecución sexual de la rata macho.

VII.III.3. Formación de Grupos

Los sujetos fueron integrados al azar en tres grupos hasta completar una n de 8 para cada uno.

Aquellos sujetos que fueron asignados al grupo denominado SS recibieron una micro inyección bilateral de solución salina (0.25 μ l) en la ABL; en tanto que los asignados al grupo experimental denominado TTX1 recibieron una micro dosis de tetrodotoxina (TTX) de 2.5 ng/0.25 μ l de solución salina; mientras el grupo experimental denominado TTX2 recibió una micro dosis de TTX de 5 ng/0.25 μ l de solución salina en la ABL. Los grupos con TTX fueron los que en su momento tuvieron a la ABL inactivada.

VII.III.4. Preparación para el Registro Conductual

Cada una de las ratas fue pre-expuesta al laberinto "T" para su reconocimiento (con todas las puertas abiertas). Esta pre-exposición se efectuó en una sesión única llevada a cabo media hora antes de la infusión de las soluciones. Durante este tiempo las ratas permanecieron en el laberinto durante 30 minutos

moviéndose libremente, adaptándose al medio y a las condiciones del cuarto de registro, el cual se mantuvo semi-iluminado a una temperatura de 20-25 °C.

VII.III.5. Infusión de Tratamientos

Para efectuar la micro-inyección de los diferentes tratamientos, se utilizó una bomba de infusión (*KD Scientific*). A través de agujas Hamilton de 10 μ l colocadas sobre la bomba y conectadas por un tubo infusor de polietileno (acoplado con agujas (calibre 30, 14 mm)) a las cánulas bilaterales implantadas, fue posible la infusión de las soluciones a una velocidad de 0.25 μ l/1 min. Las agujas se mantuvieron en ese lugar un minuto adicional para permitir la total difusión de la sustancia.

Todos los sujetos de los diferentes grupos fueron sometidos a dos sesiones de registros conductuales, las cuales se llevaron a cabo en dos días distintos con 72 horas de diferencia. Esto con el fin de que el efecto de la TTX se hubiera disipado totalmente. Cada sesión consistió de dos fases de aprendizaje (Fig. 6).

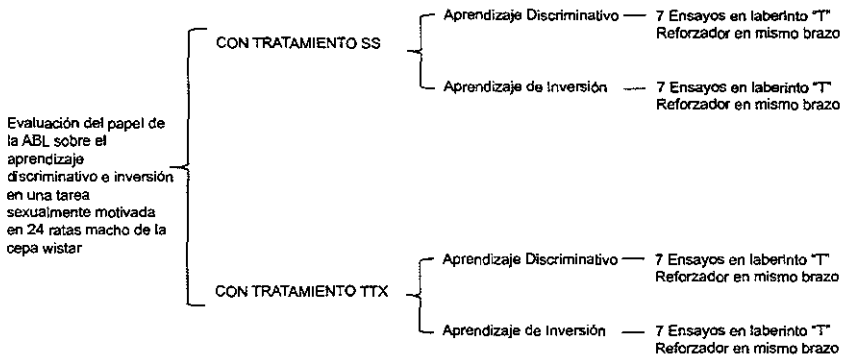


Fig. 6 Representación esquemática de las dos sesiones y fases por las que pasaron los 8 sujetos de cada grupo durante la evaluación conductual.

Con el fin de determinar si la inactivación amigdalina era capaz de alterar el aprendizaje discriminativo y de inversión aún cuando ya hubieran pasado por un proceso de aprendizaje previo (sesión sin tratamiento), se seleccionó al azar a la mitad de sujetos de cada grupo, los cuales llevaron en la primera sesión tratamiento con tetrodotoxina (la dosis dependiente del grupo) y solución salina en la segunda sesión. Mientras que la otra mitad de sujetos recibió solución salina la primera sesión y tratamiento con tetrodotoxina en la segunda sesión. En otras palabras, en la primera sesión 4 sujetos del grupo TTX1 recibieron tratamiento con tetrodotoxina (dosis baja). En la segunda sesión (72 horas después) el procedimiento de la infusión fue igual, pero se administró simplemente solución salina (0.25 μ l) en vez de la tetrodotoxina. Lo contrario sucedió para los otros 4 sujetos, pues en primera sesión se les administró (0.25 μ l solución salina) y a las 72 horas su tratamiento con TTX. Lo mismo fue para

el grupo TTX2. En tanto, las ratas del grupo SS en las dos sesiones recibieron solución salina. Nos referiremos a la *sesión con tratamiento de TTX cuando se le administre la tetrodotoxina*, ya sea en dosis alta o baja; y *sesión con tratamiento de salina cuando se administre solamente solución salina*.

VII.III.6. Registro Conductual

Primeramente se verificó que la inactivación temporal de la ABL con tetrodotoxina en ambas dosis no estuviera afectando la actividad motora de la rata. Dado que el recorrido del laberinto requiere de ejecuciones motoras, así como la conducta sexual, era necesario mostrar que las dosis de TTX utilizadas no hubieran afectado la ejecución motora (Farr & cols., 2003).

Posteriormente las ratas de los diferentes grupos fueron sometidas a dos fases de aprendizaje (discriminativo e inversión) de siete ensayos cada una, en cada una de las dos sesiones: con tratamiento de TTX y de solución salina.

VII.III.6.1. Registro de Actividad Motora

Treinta minutos después de la infusión cada sujeto fue sometido a registro de actividad motora espontánea durante diez minutos. Su recorrido dentro de la caja de campo abierto descrita en el apartado anterior fue filmado para el conteo posterior del número de cuadros cruzados por la rata.

Al finalizar las fases de aprendizaje se procedió a colocar al macho nuevamente en la caja de campo abierto para otro registro de actividad motora por diez minutos. Esto con el fin de verificar que su actividad motora no resultara alterada (Farr & cols., 2003) a través del tiempo posterior al tratamiento con TTX (Ver diagrama de diseño experimental Figura 7).

VII.III.6.2. *Fases de Aprendizaje*

Al finalizar el registro de actividad motora se le permitió a cada macho tener una intromisión con una de las hembras (receptiva) dentro de una caja de acrílico transparente, con la finalidad de inducir el estado sexualmente motivado en el macho antes de comenzar con las fases de aprendizaje. Se tomó nota de la latencia de intromisión.

Con el laberinto "T" listo para el registro, con todas sus puertas cerradas. Se colocó al macho en el compartimiento inicial. Mientras que en uno de los brazos se colocó una hembra receptiva (con la cual previamente tuvo interacción sexual) y en el otro brazo una hembra no receptiva. Todo el proceso fue filmado para su posterior análisis.

Durante cada ensayo de todas las fases se midieron los siguientes parámetros:

- a) Número de ensayos en que el macho se dirige al compartimiento en donde se encuentre la hembra receptiva (correctos).

- b) Número de ensayos en que el macho no se dirige a dicho compartimiento, sino al de la hembra no receptiva (incorrectos).
- c) Número de ensayos en que el no abandona el compartimiento inicial (sin respuesta) en un período de 2 minutos.

Primera fase: Aprendizaje Discriminativo

En los siete ensayos de la primera fase se permitió que los sujetos aprendieran a resolver el laberinto "T" para obtener un refuerzo positivo (una intromisión con la hembra receptiva). Se designó a esta fase como de aprendizaje discriminativo. Durante estos siete ensayos, la hembra receptiva siempre permaneció en el mismo brazo.

Cada ensayo se realizó de la siguiente manera:

1. Comenzaba cuando se abría la puerta del compartimiento inicial (donde se encontraba el macho).
2. Al momento en que el macho tomaba una decisión contingente, en caso de ser correcta (compartimiento de hembra receptiva), se le abría la puerta para que éste tuviera acceso a la hembra y se le permitía tener una intromisión. Inmediatamente posterior a la intromisión el macho se regresaba al compartimiento inicial. Continuando con el siguiente ensayo.

3. Al momento en que el macho tomaba una decisión contingente, en caso de ser incorrecta (hembra no receptiva), el macho era devuelto inmediatamente al compartimiento inicial.

Segunda fase: Aprendizaje de Inversión

Antes de comenzar la segunda fase, se dejaron a todas las ratas en sus respectivas cajas de acrílico por un periodo de treinta minutos (intervalo intersección). Esto con el fin de disminuir la motivación sexual del macho y que no llegara a la eyaculación con tanta facilidad, y poder completar los siguientes siete ensayos de la segunda fase.

Al igual que en la primera fase, se le permitió al macho tener una intromisión con la hembra, antes de ser colocados en el laberinto.

En esta segunda fase, se determinó la capacidad de las ratas para establecer el aprendizaje de inversión del incentivo al invertir el lugar donde estos obtendrían el refuerzo. Esto es, el cambio de lugar de los compartimientos donde se encontraba la hembra receptiva. Por ejemplo, si en el aprendizaje discriminativo la caja de la hembra receptiva se encontró de lado del brazo derecho, durante el aprendizaje de inversión se colocó de lado del brazo izquierdo. Las características de cada ensayo fueron las mismas de aquellas durante el aprendizaje discriminativo.

DIAGRAMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

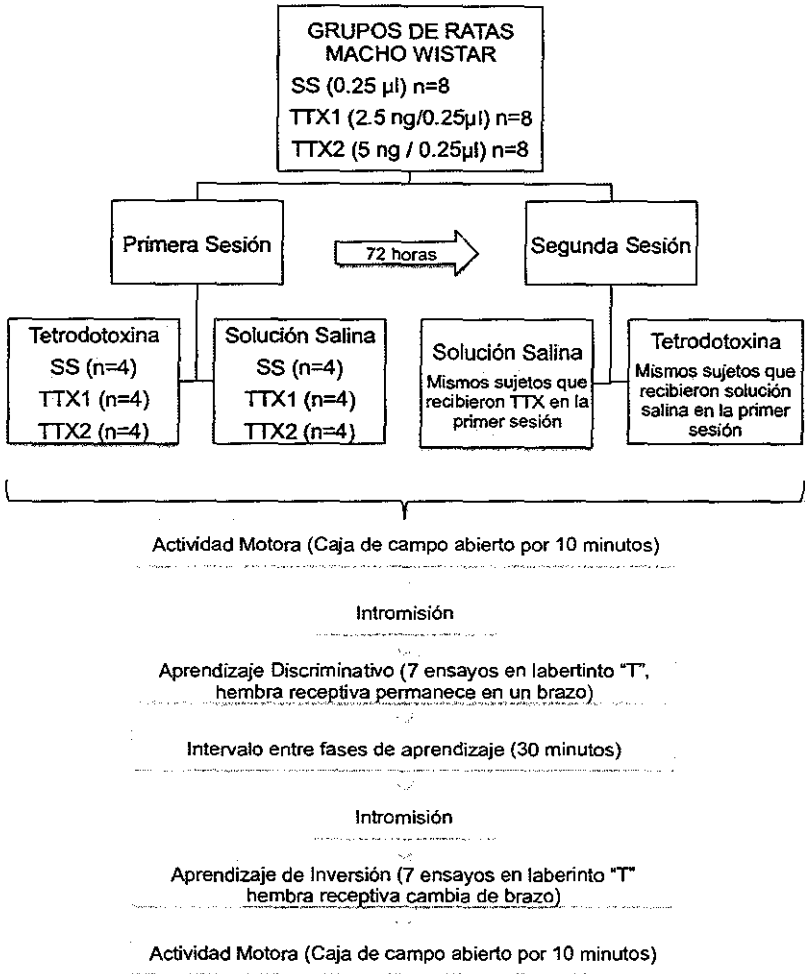


Fig. 7 Diagrama del diseño experimental al que fueron sometidas 24 ratas macho de la cepa wistar para evaluar el papel de la ABL sobre el aprendizaje discriminativo y de inversión en una tarea sexualmente motivada. Es importante mencionar que para un estudio más avanzado 4 sujetos recibieron tratamiento con TTX en la primer sesión, mientras el resto recibió el tratamiento durante la segunda sesión.

VII.III.7. Verificación Histológica

Posterior al registro experimental, las ratas fueron sacrificadas para determinar histológicamente si las puntas de las cánulas se localizaron exactamente por arriba de la ABL. Si con alguno de los sujetos no sucedió lo anterior, dicho sujeto fue eliminado del experimento.

VII.III.8. Análisis Estadístico

Se aplicó un análisis de varianza de dos factores mixtos de parcelas divididas (grupos x registro (inicial y final)) para cada sesión (con salina y con TTX) a los datos obtenidos de la actividad motora.

Tabla.1 Diseño estadístico de la Actividad Motora. Análisis de Varianza de dos factores (grupo de tratamiento x registro)

	Actividad Motora Inicial	Actividad Motora Final
SS		
TTX1		
TTX2		

El análisis estadístico aplicado para los datos del registro conductual se llevaron a cabo en dos etapas:

1. Se compararon los 8 sujetos de cada grupo en cada sesión (con TTX y con salina)
2. Se compararon los grupos de sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión y los sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión de manera independiente.

En la primer etapa se realizó un análisis de varianza de dos factores (grupos de tratamiento x fases de aprendizaje (discriminativo e inversión) para la sesión con tratamiento de solución salina y otro análisis para la sesión con tratamiento de TTX, en ambos análisis se incluyeron los 8 sujetos de cada grupo.

Se analizaron de forma independiente los parámetros evaluados en cada ensayo:

- Número de aciertos.- preferencia del brazo en donde se encontraba la hembra receptiva
- Número de errores.- preferencia del brazo en donde no se encontraba la hembra receptiva
- Número de omisiones.- ensayos en que la rata no salió en el tiempo determinado del compartimiento inicial.

Tabla 2. Diseño Estadístico. Análisis de varianza de dos factores (grupo de tratamiento x fase de aprendizaje).

		SESIÓN CON SS	
		Discriminativo	Inversión
S.S. (n=8)			
TTX1 (n=8)			
TTX2 (n=8)			
		SESIÓN CON TTX	
		Discriminativo	Inversión
S.S. (n=8)			
TTX1 (n=8)			
TTX2 (n=8)			

En la segunda etapa, se separaron los 4 sujetos que recibieron el tratamiento de TTX en la primer sesión y los 4 sujetos que lo recibieron en la segunda sesión. Se realizaron análisis de varianza de dos factores mixtos (grupos de tratamiento x fase de aprendizaje (discriminativo e inversión) para cada contingencia y para cada parámetro evaluado.

Tabla 3. Diseño Estadístico. Análisis de Varianza de dos factores (grupos de tratamiento x fase de aprendizaje) para cada fase de aprendizaje de los 4 sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión.

	PRIMERA SESIÓN CON TTX	
	Discriminativo	Inversión
S.S. (n=4)		
TTX1 (n=4)		
TTX2 (n=4)		

Tabla 4. Diseño Estadístico. Análisis de Varianza de dos factores (grupos de tratamiento x fases de aprendizaje) para cada fase de aprendizaje de los 4 sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión.

	SEGUNDA SESIÓN CON TTX	
	Discriminativo	Inversión
S.S. (n=4)		
TTX1 (n=4)		
TTX2 (n=4)		

VIII. RESULTADOS

VIII.I. Verificación Histológica

Se verificaron los cortes de los sujetos que pasaron por todas las pruebas conductuales. Sólo aquellos donde se observó una adecuada trayectoria de la cánula, quedando la punta sobre la amígdala basolateral (posterior: -2.8 y -3.0; lateral: \pm 4.8 y 5.0 ; ventral -6.8 y -7.2) con respecto a Bregma, se incluyeron en el análisis estadístico.

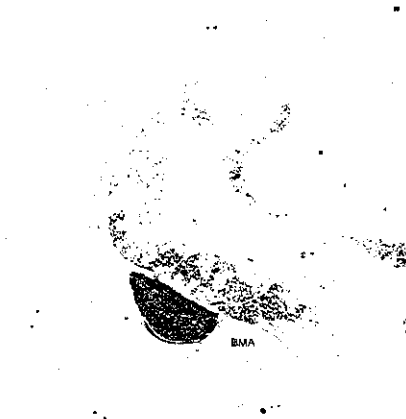


Fig. 8 Imagen que muestra la región amigdalina infundida bilateralmente.

VIII.II. Actividad Motora

En la figura 9 se muestran los resultados de la actividad motora en campo abierto de los tres grupos posterior a la administración de solución salina (sesión con tratamiento de salina). El análisis de varianza no mostró ninguna diferencia entre grupos en la actividad motora en ambos registros (inicial y final). Tampoco se encontraron diferencias en la actividad motora (inicial y final) en la sesión con tratamiento de TTX, (Fig. 10). Por lo que la tetrodotoxina infundida sobre la ABL a dosis (baja o alta) no altera la capacidad de ejecución motora en comparación con el grupo control.

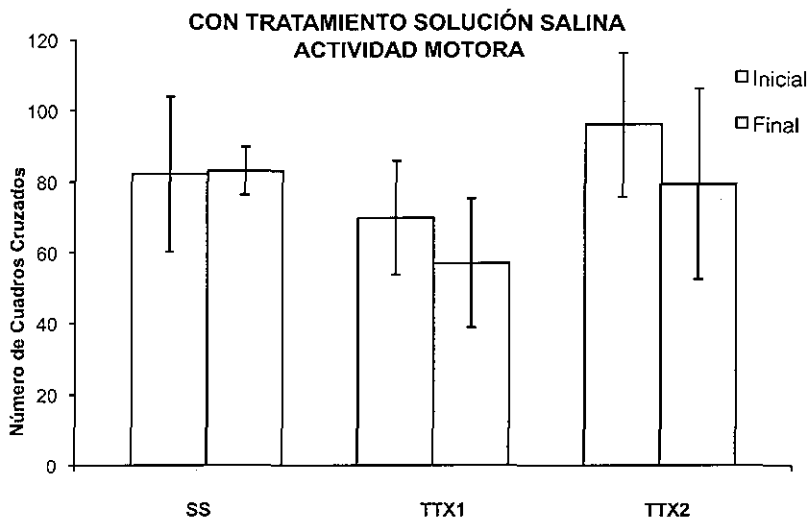


Fig. 9 Media \pm 2 errores estándar del número de cuadros cruzados en las fases de actividad motora inicial y final por los sujetos de cada grupo en el registro de campo abierto en la sesión con tratamiento de solución salina, n=8.

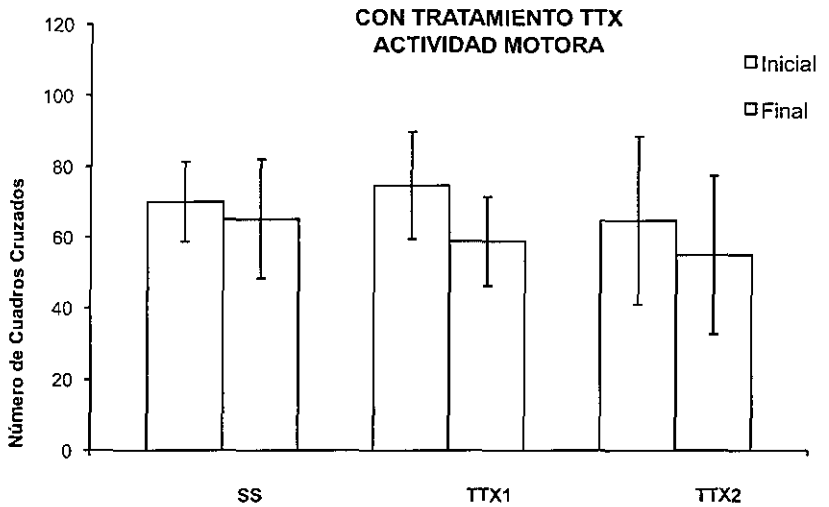


Fig. 10 Media \pm 2 errores estándar del número de cuadros cruzados en las fases de actividad motora inicial y final por los sujetos de cada grupo en el registro de campo abierto en la sesión con tratamiento de TTX, n= 8.

VIII.III. Efecto de la TTX sobre el aprendizaje discriminativo y el de inversión

VIII.III.1. Comparación entre grupos sin y con tratamiento

No se encontró ninguna interacción en F_{AXB} en el ANDEVA en relación al número de ensayos correctos para el aprendizaje discriminativo ni para el de inversión en la sesión en que los sujetos recibieron tratamiento con solución salina (Fig. 11). El ANDEVA aplicado al número de respuestas correctas en la sesión con TTX no da ninguna diferencia significativa en la interacción. Sin embargo, para un análisis más directo se aplicó la prueba t-student, la cual indica que hay una diferencia significativa entre los grupos TTX2 y SS en la fase de aprendizaje discriminativo ($p(t) \geq 2.97=0.0102$) e inversión ($p(t) \geq 2.74=0.02$), es decir, la inactivación temporal de la ABL con 5 ng de TTX disminuyó el número de ensayo correctos en la fase de discriminación respecto al número de ensayos correctos efectuados por los sujetos del grupo control (Fig. 12).

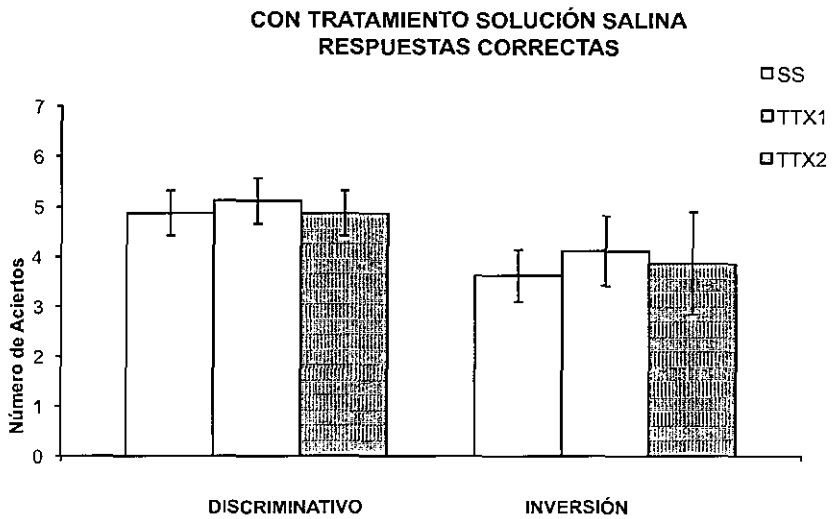


Fig. 11 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas correctas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de solución salina, n=8.

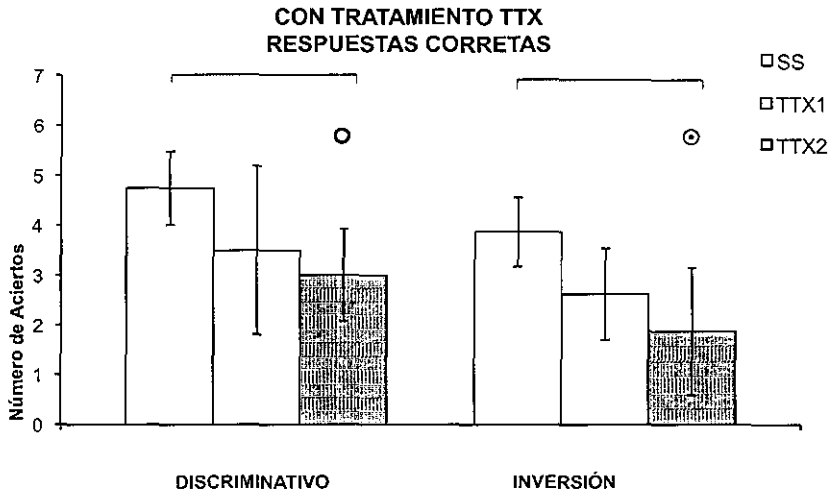


Fig. 12 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas correctas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de TTX, n=8.

- $p \leq 0.01$ significativamente menor que discriminación del grupo salina
- ⊙ $p \leq 0.01$ significativamente menor que inversión del grupo salina

Respecto al número de ensayos en que el sujeto no respondió dirigiéndose a donde se encontraba la hembra receptiva, sino hacia donde se encontraba la hembra no receptiva (ensayos incorrectos), no parece existir una diferencia en los diferentes grupos en la sesión con solución salina en la fase de aprendizaje discriminativo, ni para el aprendizaje de inversión (Fig. 13). El ANDEVA para la sesión con tratamiento de TTX tampoco muestra diferencias entre grupos ni en el aprendizaje discriminativo, ni en inversión (Fig. 14).

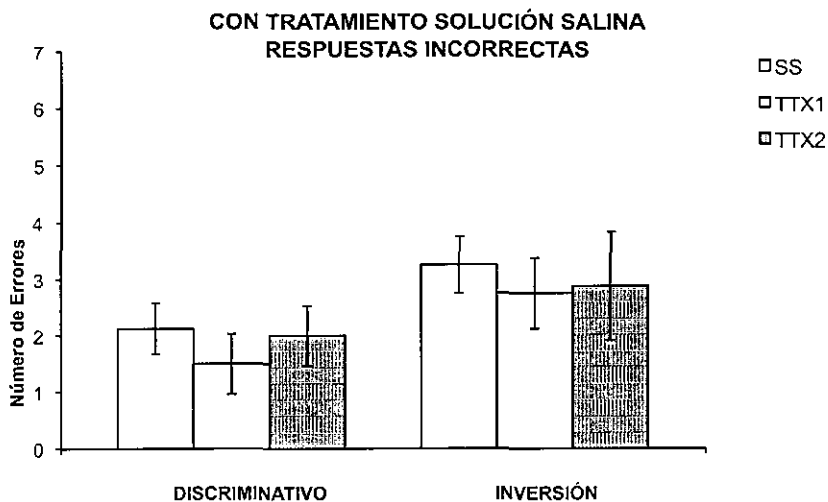


Fig. 13 Media + 2 error estándar del número de respuestas incorrectas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de solución salina, n=8.

CON TRATAMIENTO TTX
RESPUESTAS INCORRECTAS

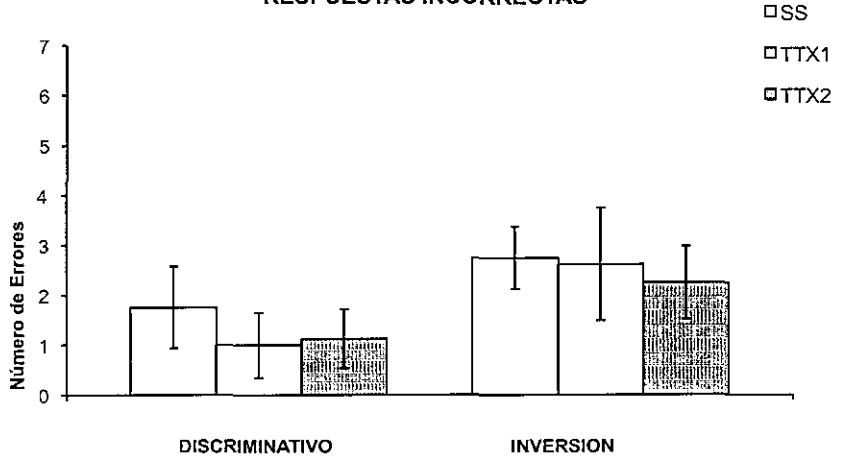


Fig. 14 Media + 2 error estándar del número de respuestas incorrectas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de TTX, n=8.

Para el caso en que los sujetos no tuvieron respuestas, en la sesión con tratamiento de solución salina no parece existir diferencia alguna entre grupos en aprendizaje discriminativo, ni en aprendizaje de inversión (Fig. 15). La sesión con tratamiento de TTX el ANDEVA no da ningún efecto en la interacción, posiblemente a la alta variabilidad de los sujetos. Sin embargo, la prueba t-student indica una diferencia entre los grupos TTX2 y SS en ambas fases de aprendizaje (discriminativo $p(t \geq -4.09=0.0011)$ e inversión $p(t \geq -3.27=0.0117)$) (Fig. 16). Nuevamente es el grupo con dosis alta el que parece tener mayor efecto.

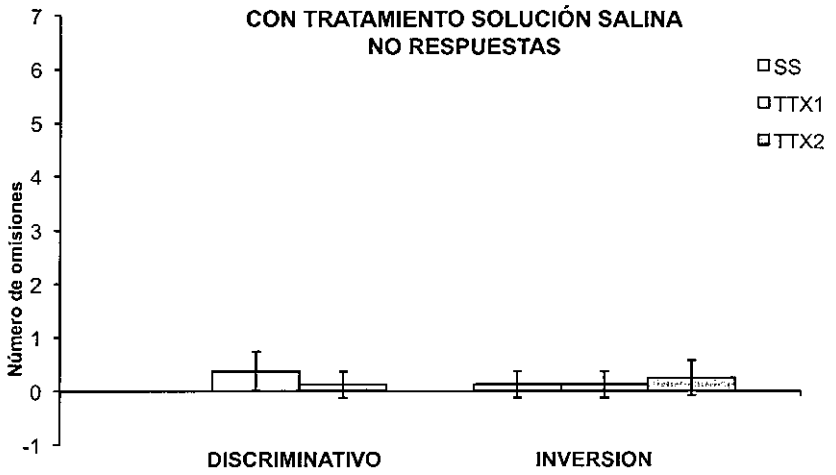


Fig. 15 Media + 2 error estándar del número de no respuestas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de solución salina, n=8.

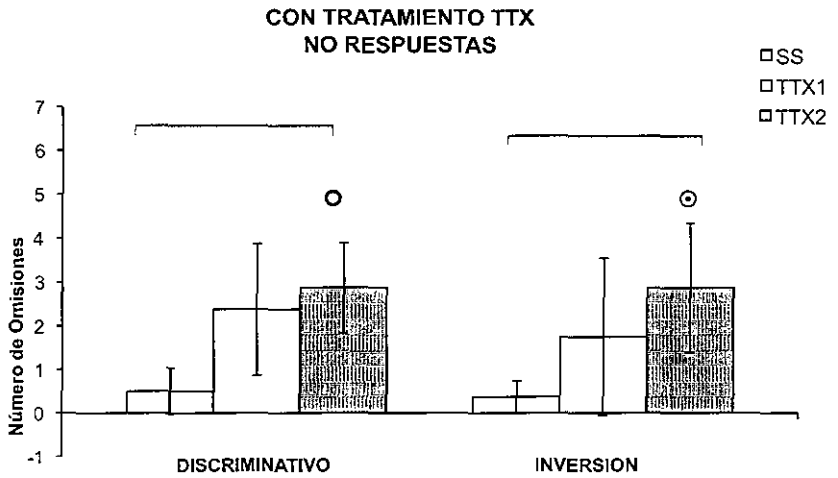


Fig. 16 Media \pm 2 error estándar del número de no respuestas en las sesiones de aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos de los tres grupos en la sesión con tratamiento de TTX, n=8.

○ $p < 0.01$ significativamente mayor que discriminativo del grupo SS

◎ $p < 0.01$ significativamente mayor que inversión del grupo SS

VIII.III.2. Comparación entre grupos de sujetos con tratamiento en la primer sesión y segunda sesión

Con el fin de determinar si el aprendizaje previo de los sujetos que no recibieron el tratamiento de TTX en la primera sesión, afectaba el aprendizaje de la segunda sesión cuando sí habían recibido tratamiento con TTX, se aplicó un ANDEVA para cada una.

Para el caso de los 4 sujetos de cada grupo que recibieron el tratamiento de TTX el primer día, no se encontraron ninguna interacción entre grupos en cuanto a un decremento de respuestas correctas en el ANDEVA (Fig. 17). Los 4 sujetos que recibieron dicho tratamiento en la segunda sesión, el ANDEVA no mostró una interacción entre grupos (Fig. 18). Para un análisis más completo se aplicó la prueba t-student sin mostrar una tendencia a diferir en cuanto a número de respuestas correctas.

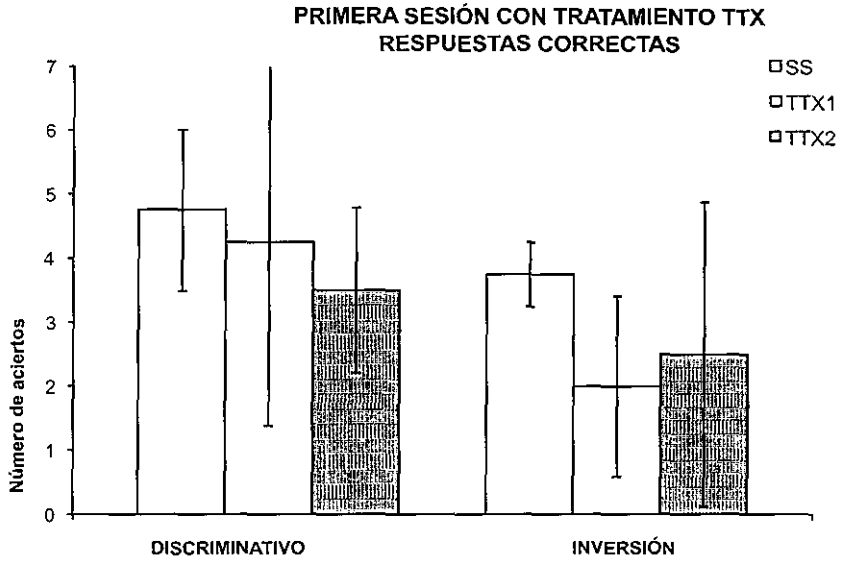


Fig. 17 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas correctas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión, n=4.

SEGUNDA SESIÓN CON TRATAMIENTO TTX
RESPUESTAS CORRECTAS

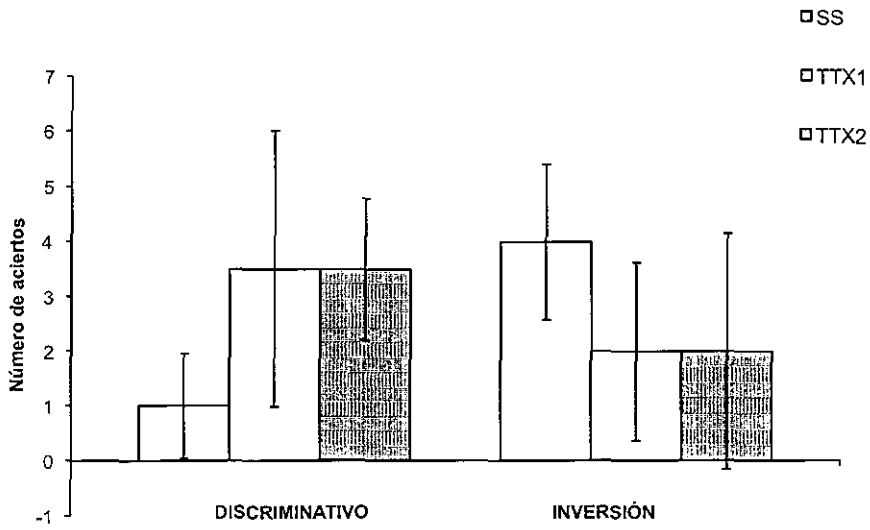


Fig. 18 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas correctas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión, n= 4.

En cuanto al número de respuestas incorrectas presentadas por los sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión no existe ninguna diferencia entre grupos en análisis de varianza (Fig. 19). Más aún, el ANDEVA de respuestas incorrectas en la segunda sesión con éste tratamiento no indica que haya una diferencia entre grupos para ninguna de las fases de aprendizaje (Fig. 20). Esto sugiere que aún no se observa un decremento de aprendizaje por parte de los grupos experimentales con TTX en relación al grupo control, posiblemente porque el número de sujetos en cada muestra es muy chico.

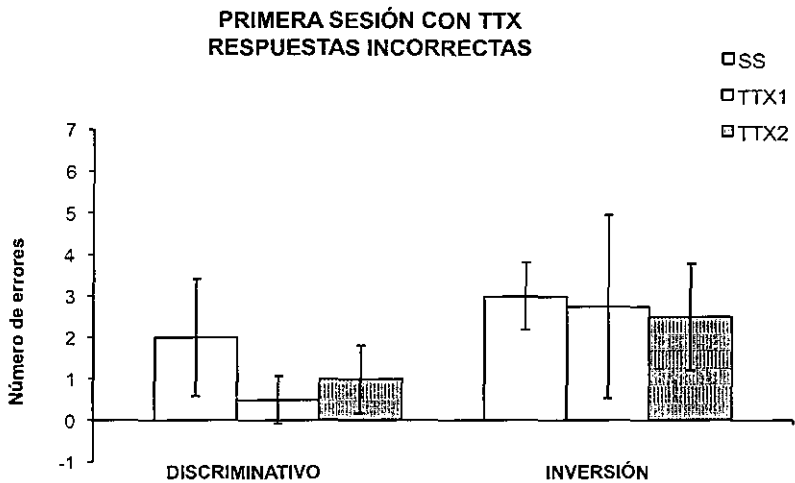


Fig. 19 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas incorrectas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión, $n=4$.

SEGUNDA SESIÓN CON TRATAMIENTO TTX
RESPUESTAS INCORRECTAS

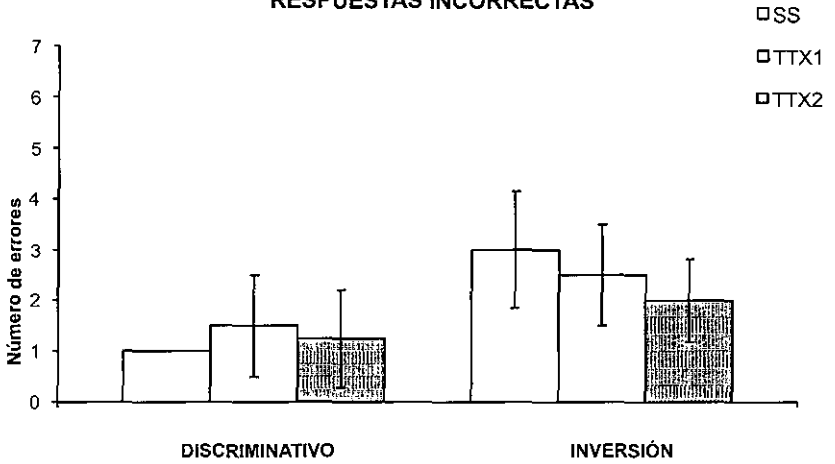


Fig. 20 Media \pm 2 error estándar del número de respuestas incorrectas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión, n=4.

Para el parámetro de no respuestas en los sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión el ANDEVA no dio diferencia alguna. Sin embargo, se hizo una comparación directa entre grupos con la prueba t-student. Esta prueba indico que parece existir una tendencia a la diferencia entre grupo TTX2 y SS en la fase discriminativa $p(t \geq -2.27=0.0970)$ (Fig. 21), posiblemente no se alcanzo la diferencia por la variabilidad de los sujetos y la n tan pequeña. Sin embargo, algo aún más interesante sucede entre los sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión, pues existe un efecto en la interacción ($F_{AXB} (0.05, 2, 9)=15.80; p \leq 0.0011$) (Fig. 22). Por lo que se realizó la prueba t-student para conocer las diferencias entre los grupos. En el aprendizaje discriminativo hubo una diferencia significativa $p(t \leq -3.69=0.0102)$ entre grupo TTX2 y grupo SS. Mientras que en el aprendizaje de inversión difirió significativamente $p(t \leq -8.51=0.0001)$ el grupo TTX2 del grupo salina, con un mayor número de no respuestas, así como también difirió significativamente $p(t \leq -9.90= 0.0001)$ el grupo TTX2 del grupo TTX1. Esto parece indicar que el grupo con dosis más alta tiene un mayor efecto sobre el aprendizaje tanto discriminativo como de inversión, en relación con el grupo control.

**PRIMER SESIÓN CON TRATAMIENTO TTX
NO RESPUESTAS**

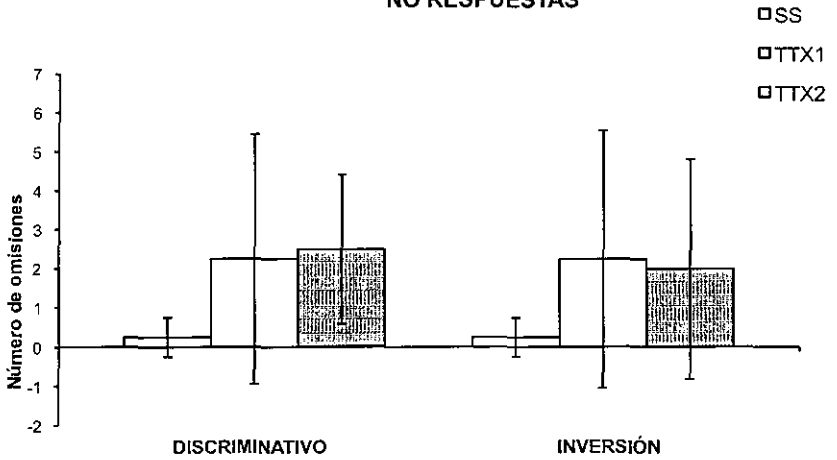


Fig. 21 Media \pm 2 error estándar del número de no respuestas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la primer sesión, n=4.

$p \leq 0.0970$ discriminativo del grupo TTX2 mayor que discriminativo del grupo salina

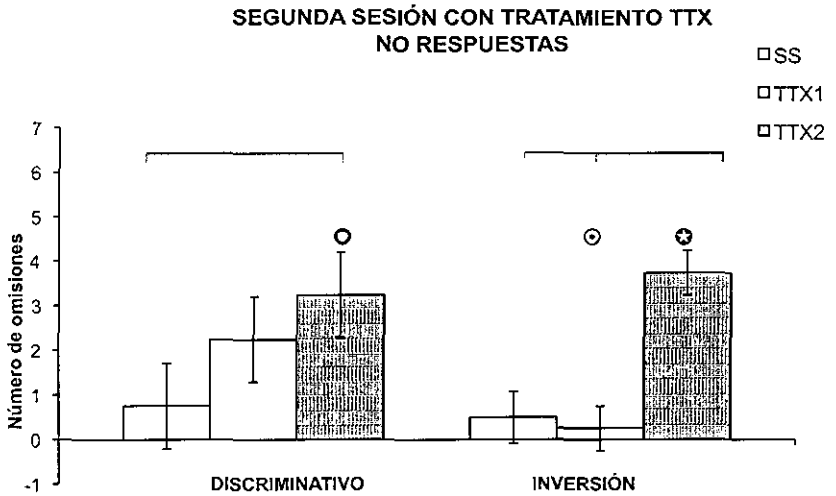


Fig. 22 Media \pm 2 error estándar del número de no respuestas en aprendizaje discriminativo y de inversión de los sujetos con tratamiento de TTX en la segunda sesión, $n=4$.

- $p \leq 0.01$ significativamente mayor que discriminativo del grupo SS
- ⊙ $p \leq 0.01$ significativamente mayor que inversión del grupo SS
- ⊛ $p \leq 0.01$ significativamente mayor que inversión del grupo TTX1

IX. DISCUSIÓN

En este trabajo se encontró que la inactivación temporal de la ABL en ratas macho sometidas a una tarea sexualmente motivada, no afectó la ejecución motora, pero alteró el aprendizaje discriminativo y de inversión en una tarea sexualmente motivada. Esta alteración no se vio reflejada en un aumento en el número de ensayos incorrectos (perseveración), sino un incremento el número de ensayos sin respuesta.

Los resultados de la presente investigación parecen coincidir con lo reportado en otros estudios que han demostrado la relación crítica de la funcionalidad de la ABL con el aprendizaje discriminativo. Como hemos mostrado, la inactivación de esta región impidió a los sujetos experimentales, que recibieron bilateralmente la dosis más alta de TTX, desplegar una ejecución similar a los miembros del grupo control (SS), es decir, aquellos en los que no se inactivó bilateralmente la ABL. Al existir una mayor interacción entre los grupos TTX2 y SS tanto en respuestas correctas como en no respuestas, nos lleva a suponer que la dosis alta tiene un mayor efecto de inactivación de la ABL. Su desempeño difirió incluso de las respuestas del grupo que recibió una dosis menor de TTX. Esta discrepancia en la solución del paradigma experimental entre los dos grupos que recibieron TTX permite sugerir que la

dosis menor (2.5 ng/0.25 μ l) ejerció un efecto de inactivación disminuido o parcial.

Alícuotas análogas e inclusive superiores a las de este estudio se han utilizado en otros experimentos obteniendo resultados de inactivación similares, específicamente en AMG (Lorenzini & cols., 1999; Kilpatrick & Cahill, 2003) y en otras estructuras como la COF (Vafei & Rashidy-Pour, 2004); el hipocampo (Lorenzini & cols. 1997a, 1997b, 1999; Cimadevilla & cols., 2001) el cerebelo (Sacchetti & cols., 2002) y la neocorteza (Baldi & cols., 2000; Bermudez-Rattoni & cols., 2001). No obstante, con base en los resultados mostrados, ninguna de las dosis de TTX generó un deterioro significativo de la ejecución motora espontánea de los grupos de animales, ni en el registro inicial (previo a las fases de aprendizaje) ni en el registro final.

La menor capacidad de las ratas para alcanzar el aprendizaje discriminativo parece ser consecuencia directa de la inactivación amigdalina con TTX. Esto es fundamentado por lo siguiente:

- 1) La afectación del aprendizaje discriminativo fue observada en todo momento del registro en que se infundió la TTX. Esto independientemente de la sesión en que se administró el tratamiento. Este deterioro en el aprendizaje fue de manera similar en la primera sesión como en la segunda sesión.
- 2) En aquellas sesiones en las cuales no se administró TTX sino la solución salina, encontramos en los sujetos de los grupos

experimentales respuestas similares a los controles. Como se ha descrito que el efecto máximo de la TTX ocurre aproximadamente a los 20 minutos a partir de su administración y que este efecto máximo se mantiene durante más de 80 minutos (Bohenke & Rasmusson, 2001) y prosigue hasta por 240 minutos (Vafei & Rashidy-Pour, 2004) encontrándose efectos inclusive hasta 24 horas después, para presentarse una total recuperación a las 48 hrs. (Sacchetti y cols., 2002); en este trabajo se introdujo un intervalo de 72 hrs. entre el primer día de registro y el segundo, intentando obtener este completo efecto de recuperación en el segundo día.

Esta disminución en la habilidad para realizar el aprendizaje discriminativo también fue detectada en el aprendizaje de inversión de los sujetos tratados con las dosis altas de TTX. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un experimento similar realizado en este laboratorio, en el cual también dosis altas de TTX inactivaron temporalmente a la COF afectando sólo el aprendizaje de inversión. En ese trabajo (inactivando la COF), al igual que en el presente (inactivando ABL), la afectación del aprendizaje de inversión no se debió a un mayor número de respuestas incorrectas (una conducta de perseveración) sino más bien a un mayor número de ensayos sin respuesta.

Así pues, basándonos en el hecho de que la afectación del aprendizaje discriminativo en ambas sesiones no se asoció con incrementos de la respuesta

de perseveración, no resulta factible atribuir esta dificultad de realizar el aprendizaje discriminativo de manera exclusiva a una falla en la inhibición de la respuesta, como ha sido explicado en estudios de aprendizaje discriminativo de olores y lesión amigdalina basolateral en ratas, en los cuales se ha reportado un deterioro del aprendizaje de inversión (Schoenbaum & cols., 2003a).

Como hemos visto en el apartado de resultados, la ausencia de respuestas de los sujetos con inactivación de la ABL fue el fenómeno que se presentó en ambas condiciones de contingencia. Aunque los sujetos con inactivación en la primer sesión sólo muestran una tendencia a la diferencia, los sujetos con inactivación en la segunda sesión muestran de manera muy significativa estas ausencias de respuestas. Este interesante hallazgo nos remite a la propuesta de la funcionalidad de la amígdala basolateral, ya comentada en el apartado de antecedentes, sobre el aprendizaje asociativo (Gaffan, 1992; Dunn & Everitt, 1988; Pickens & cols., 2003).

La disminución en la habilidad para realizar el aprendizaje discriminativo después de la administración de la dosis alta de TTX en la ABL, parece apoyar la propuesta de Rolls y cols. (Rolls, 1999, 2000, 2004; Rolls & Treeves, 2001; Rolls & cols., 2003). Esta hipótesis sugiere que la ABL es la estructura crítica en la asignación del valor incentivo a las señales provenientes del medio y que en principio, no poseen un alto valor incentivo o son novedosas para el sujeto. Wilson y Rolls (1990, 1993) mostraron que muchas neuronas de la ABL en primates responden selectivamente cuando a los sujetos se les presentan estímulos asociados a una recompensa y han encontrado también que la

activación de estas neuronas refleja la preferencia relativa del primate por estímulos novedosos, de ahí, su propuesta de que la ABL constituye una red asociativa de dos tipos de patrones de activación que estarían codificando, por un lado, información sobre estímulos que potencialmente podrían convertirse en reforzadores primarios (en particular la información de las vías olfativa, somato-sensorial y gustativa), y por otro, información proveniente de la estimulación auditiva o visual a la cual, la ABL asignaría un valor incentivo transferido desde el innatamente asignado a los reforzadores primarios para convertirlos así en reforzadores secundarios (Rolls & Treves, 2001). En el presente estudio, suponemos que la estimulación distal olfativa y la proximal somato-sensorial provenientes de la hembra receptiva constituyen la fuente de reforzadores primarios para la rata macho que ha interactuado sexualmente con dicha hembra receptiva y que puede olerla durante el transcurso de todo el experimento, mientras que la estimulación auditiva y visual aunada a la de orientación viso-espacial, constituyen la fuente de potenciales reforzadores secundarios cuya asignación de valor incentivo ocurriría en el transcurso de los ensayos de cada condición. Por tanto, el hecho de que ocurra un decremento de las respuestas correctas concomitante a una ausencia de respuestas de parte de la rata macho, podría sugerir que para los sujetos de este estudio fue imposible realizar la transferencia y asignación de valor incentivo a los estímulos visuales, auditivos y viso-espaciales externos e internos (señales internas del laberinto "T", señales externas a éste, y señales propioceptivas también asociadas a la respuesta de dirección de la rata) para convertirlos en

reforzadores secundarios que ayudarían a orientar al sujeto hacia la obtención de la recompensa. Aunado a esto, el trabajo de Everitt (1989) donde lesiones sobre amígdala basolateral en ratas macho resulta en un marcado decremento del aprendizaje instrumental mantenido por un reforzador secundario (visual) en un paradigma donde se presentaba la conducta sexual como reforzador primario concuerdan con esta propuesta de Rolls, donde al parecer la amígdala es esencial para mantener una asociación entre reforzadores secundarios y el valor incentivo.

En esta hipótesis, la ABL es la encargada de realizar, en un primer momento, esta asociación entre estímulos o situaciones neutras (generalmente novedosas y sin posesión de valor incentivo) y reforzadores primarios, cuya codificación sería enviada a la COF para que ésta, que cuenta con representaciones mucho más complejas (provenientes del procesamiento más elaborado llevado a cabo por diversas áreas de la neocorteza), realice la confirmación de esta asignación o su revaloración incentivo. Considerando lo anterior, en este experimento el incremento en la ausencia de respuestas durante el aprendizaje discriminativo sin la presencia de un número significativamente mayor de respuestas incorrectas (perseveración) podría ser explicada por las siguientes razones:

- 1) Porque las asociaciones estímulo-recompensa desencadenantes de las respuestas proximales (p. Ej. la aproximación al estímulo incentivo cuando esté se encuentra muy cercano y la ejecución de conductas consumatorias como la cópula) parecen requerir, para su extensión hacia las respuestas

apetitivas distales (como el orientarse en el laberinto con dirección hacia el estímulo incentivo) de la transferencia de valor incentivo hacia los múltiples estímulos neutros novedosos que servirán como señales capaces de guiar la conducta instrumental (Rolls & Treves, 2001).

2) Porque la transferencia de valor incentivo que sirve de base a la ejecución instrumental, es hipotéticamente realizada por la ABL (Rolls & Treves, 2001; Schoenbaum & cols. 2003a, 2003b, 2003c) cuyas neuronas parecen codificar las asociaciones entre señales del medio ambiente y una recompensa, fenómeno que en última instancia permitiría que dichos estímulos del medio fuesen capaces de predecir (a través del valor incentivo asociado) la aparición del incentivo y por tanto, guiar la orientación conductual. La eliminación de dicha codificación podría dar cuenta de la disminución de las respuestas correctas producida en monos luego del daño al circuito ABL-COF, de manera que el sujeto no tendría posibilidad de recibir una guía adecuada proveniente del valor incentivo modificado de las recompensas esperadas (Baxter & cols., 2000). En este sentido, los sujetos sometidos a una afectación en ABL, son incapaces de utilizar los estímulos circundantes (aquellos estímulos del laberinto que se interponen entre el sujeto y su recompensa) como señales guía para aproximarse al estímulo incentivo y posibilitar así la ejecución de respuestas instrumentales de aproximación.

Un procesamiento similar del circuito ABL-COF en los seres humanos podría fundamentar ciertas observaciones en pacientes con daño en la corteza prefrontal ventromedial o en ABL. Así por ejemplo, en las tareas de apuesta-

riesgo (“gambling-tasks”), los pacientes con daño en alguna de estas regiones del encéfalo fallan al utilizar información sobre la llegada de recompensas y penalidades para tomar decisiones adaptadas (Bechara & cols., 2000). La falta de una guía efectiva para la acción bien podría contribuir a la deficiencia observada, puesto que la representación codificada puede verse alterada al existir destrucción del área donde está codificada, es decir, la COF; o al codificar esta corteza una representación deficiente debido a la ausencia de la información proveniente de la ABL (Schoenbaum & cols., 2003c). Esto implicaría, como muestran los resultados que obtuvimos, que la inactivación amigdalina no es específica con respecto a la presentación de estímulos novedosos, sino que también tendría un efecto negativo en tareas ya aprendidas, (es decir ante estímulos cuyas características y valor incentivo se encuentren ya representados en el circuito ABL-COF), por dos razones:

- 1) Porque, de acuerdo a la propuesta de Schoenbaum y cols. (2003a, 2003c), existirían problemas de flexibilidad en el almacenamiento. La codificación del valor incentivo asociado a las características del estímulo se encuentra ubicada en las conexiones amigdalinas modificadas (Schoenbaum & cols. 2000) y éstas representan la entrada principal al conjunto de neuronas en la COF que se encargan de codificar la predicción de una recompensa y su asociación con un conjunto de respuestas desplegadas (Schoenbaum & cols., 2003c). Por lo anterior, es probable que al encontrarse la ABL inactiva, no se pudieron establecer nuevas asociaciones por otras estructuras propias del circuito (COF, HIPP, etc.).

2) Debido a que las asociaciones entre señales del medio y aparición del incentivo que sirvieron de base para el aprendizaje discriminativo y de inversión durante la primera sesión (en la que los sujetos no recibieron tratamiento) se encuentran codificadas en ABL, básicamente existe una imposibilidad para poder recurrir a éstas y utilizarlas como guía de la conducta y solución a la tarea durante la segunda sesión una vez que los sujetos han recibido el tratamiento con TTX (Schonebaum & Setlow, 2001).

Lo anterior no puede conducirnos, como varios estudios lo han confirmado (Schoenbaum & cols., 2003a, 2003b, 2003 c; Pickens & cols., 2003), a concluir que aún con daño en la ABL, las asociaciones requeridas en una tarea de aprendizaje asociativo no se puedan realizar. En este estudio, los criterios de aprendizaje se alcanzaron con mayor dificultad, posiblemente por el número limitado de ensayos a los que tuvieron posibilidad los sujetos, pero no pudimos observar si , en efecto con un número mucho mayor de ensayos hubiesen podido ejecutar la tarea de aprendizaje discriminativo de manera similar a los sujetos control.

También es probable que el incremento en la ausencia de respuestas en lugar de perseveraciones sea debida, al menos en parte, al tipo de variable utilizada en este estudio, es decir, a la variable de motivación sexual, cuya importancia para la sobrevivencia es nula en comparación a la de hambre o sed utilizadas en los estudios mencionados. Es probable que los circuitos implicados en la asignación de valor incentivo en la conducta sexual sean más complicados o simplemente diferentes, de tal manera que fuese más plausible

la aparición de ausencias de respuesta en lugar de la típica perseveración que ha sido descrita en experimentos con animales sometidos a tareas que impliquen aprendizaje de inversión con incentivos de comida o bebida.

Los resultados presentados en este trabajo y las distintas hipótesis a que hacen referencia sobre las cuales hemos discutido, tienden a enriquecer nuestra comprensión acerca del procesamiento y la funcionalidad de la ABL y de los circuitos cerebrales de los cuales forma parte. En concordancia con otros experimentos desarrollados en este mismo laboratorio, la ABL parece jugar un papel definitivo en la asignación de valor incentivo a estímulos novedosos y en el acceso a dichas codificaciones durante las tareas que intentan poner a prueba la retención de estas representaciones. Su posición dentro del sistema límbico parece estar relacionada con su alta especialización para las tareas de aprendizaje asociativo, típicamente incentivo-motivacional, e impactar a partir de ahí al procesamiento cognitivo requerido para la toma de decisiones. Su relación con las conductas motivadas que implican la instrumentación de secuencias complejas de movimientos, parece apuntar al complejo proceso de transferencia de valor incentivo a partir de su asociación con estímulos ambientales y su implicación en la ejecución de conductas consumatorias que sirven de base para la motivación incentiva de las respuestas de orientación.

X. CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos reportados y como consecuencia de la discusión del presente estudio podemos concluir que:

1. La alícuota de TTX necesaria para obtener un efecto de inactivación de la ABL en ratas macho adultos de la cepa Wistar debe ser por lo menos 5 ng/0.25 μ l.
2. La dosis requerida de TTX (5 ng/0.25 μ l) para inactivar la ABL no tiene como consecuencia un deterioro aparente de la conducta motora espontánea de la rata macho Wistar.
3. La sesión con tratamiento de solución salina no presentó ningún cambio significativo en ninguno de los parámetros evaluados: respuestas correctas, incorrectas y sin respuesta para ninguno de los grupos.
4. La inactivación de la ABL con TTX provocó un decremento significativo en la habilidad de la rata macho sexualmente motivada para desarrollar una tarea de aprendizaje discriminativo en el laberinto T .
5. Este decremento significativo de la habilidad de la rata macho con la ABL inactiva para ejecutar correctamente una tarea de aprendizaje discriminativo es independiente de la experiencia de aprendizaje previa en la misma tarea.

6. Este decremento en las respuestas correctas de ratas macho sexualmente motivadas, no se asoció con conductas de perseveración en los sujetos con inactivación amigdalina (siendo la recompensa una interacción sexual con una rata hembra receptiva).
7. Ante este tipo de recompensa sexual lo que se encontró fue una creciente ausencia de la respuesta, durante el aprendizaje discriminativo y de inversión del sujeto con inactivación amigdalina, después de unos pocos ensayos en que no logra el acceso al incentivo.
8. La contribución de la ABL en el aprendizaje discriminativo parece ser doble: por una parte realizar una asignación inicial o temprana de valor incentivo a estímulos contextuales aparentemente neutros, o al menos, no aversivos y novedosos. Por otra parte la ABL participa en el acceso a esa representación del valor incentivo a través de sus interconexiones con la COF, como ha sido sugerido en otros estudios (Baxter & cols., 2000; Schoenbaum & cols., 2003a; 2003c).

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramson, C. I. (1994). *A Primer of Invertebrate Learning, The Behavioral Perspective*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Aggleton, J. P. (2000). *The Amygdala*. Nueva York: Oxford University Press.
- Aggleton, J. P., & Saunders, R. C. (2000). The amygdala - What's happened in the last decade? In J. P. Aggleton, *The Amygdala* (pp. 1-30). Nueva York: Oxford University Press.
- Agmo, A. (1999). Sexual motivation - an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105, 129-150.
- Baldi, E., Lorenzini, A., Sacchetti, B., Tassoni, G., & Bucherelli, C. (2000). Effects of coupled perirhinal cortex and medial septal area, fimbria-fornix, entorhinal cortex tetrodotoxin inactivations on passive avoidance consolidation in the rat. *Neuroscience letters*, 280, 91-94.
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-Directed Instrumental Action: Contingency and Incentive Learning and their cortical substates. *Neuropharmacology*, 37, 407-419.

- Baxter, M., & Murray, E. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 563-573.
- Baxter, M., Parker, A., Lindner, C. C., Izquierdo, A., & Murray, A. (2000). Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20 (11), 4311-4319.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Beach, F. A. (1976). Sexual attractivity, proceptivity and receptivity in female mammals. *Hormones and Behavior*, 7, 105-138.
- Bermudez-Rattoni, F., Introini-Collison, I., & McGaugh, J. L. (1991). Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *PNAS*, 88, 5379-5382.
- Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Review*, 3, 199-213.
- Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., Hodges, J. R., & Etcoff, N. L. (1996). Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 13 (5), 699-745.
- Cimadevilla, J., Wesierka, A., Fenton, A., & Bures, J. (2001). Inactivating one hippocampus impairs avoidance of a stable room-defined place

during dissociation of arena cues from room cues by rotation of the arena. *PNAS*, 98 (6), 3531-3536.

Darwin, C. (2004). *El origen de las especies*. México, D.F.: Editorial Porrúa.

Dunn, L., & Everitt, B. (1988). Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behavioural Neuroscience*, 102 (1), 3-23.

Escobar Briones, C., & Aguilar Roblero, R. (2002). ¿Qué son las conductas motivadas? Una breve historia. In C. Escobar Briones, & R. Aguilar Roblero, *Motivación y conducta: sus bases fisiológicas* (pp. 1-15). México, D.F.: Manual Moderno.

Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., & Robbins, T. W. (2003). Appetitive Behavior: Impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Annals New York Science Academy*, 985, 233-250.

Everitt, B., Cador, M., & Robbins, T. (1989). Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, 30 (1), 63-75.

Everitt, B., Cador, M., & Robbins, T. (1989). Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies

using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, 30 (1), 63-75.

Everitt, B., Morris, K., O'Brien, A., & Robbins, T. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42 (1), 1-18.

Farr, S. A., Poon, F. H., Dogrukol-AK, D., Drake, J., Banks, W. A., Eyerman, E., et al. (2003). The antioxidants α -lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *Journal of Neurochemistry*, 84, 1173-1183.

Gloor, P. (1997). The Amygdaloid System. In P. Gloor, *The Temporal Lobe and Limbic System* (pp. 591-721). Oxford University Press.

Gallagher, M., & Schoenbaum, G. (1999). Functions of the amygdala related forebrain areas in attention and cognition. *Annals of the New York Science Academy*, 877, 397-411.

González-Pimentel, R., & Hernández-González, M. (2002). Aspectos motivacionales de la conducta sexual. In M. Hernández-González, *Motivación animal y humana* (pp. 127-151). México, D.F.: Manual Moderno.

Gottfried, J., O'Doherty, J., & Dolan, R. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301, 1104-1107.

- Hernández-González, M. (2001). Transición de la Motivación a la Acción: Bases Neurales. In V. M. Alcaraz-Romero, & E. Gumá-Díaz, *Texto de Neurociencias Cognitivas* (pp. 51-80). México, D.F.: Manual Moderno.
- Hernández-González, M., & Prieto-Beracochea, C. A. (2002). Un acercamiento a la motivación. In M. Hernández-González, *Motivación animal y humana* (pp. 3-17). México, D.F.: Manual Moderno.
- Holland, P. C., & Gallagher, M. (2004). Amygdala-Frontal Interactions and Reward Expectancy. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 1-8.
- Hornak, J., Rolls, E., & Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 34 (4), 247-261.
- Kötter, R., & Stephan, K. E. (1997). Useless or Helpful? The Concept "Limbic System". *Reviews in the Neuroscience*, 8, 139-145.
- Kelleher, R. T. (1956). Discrimination learning as a function of reversal and nonreversal shifts. *Journal of experimental psychology*, 51 (6), 379-384.
- Kendler, H. H., & D'Amato, M. F. (1955). A comparison of reversal shifts and nonreversal shifts in human concept formation behavior. *Journal of Experimental Psychology*, 49 (3), 165-174.
- Kendler, T. S., & Kendler, H. H. (1959). Reversal and nonreversal shifts in kindergarten children. *Journal of Experimental Psychology*, 58 (1), 56-60.

- Kilpatrick, L., & Cahill, L. (2003). Modulation of memory consolidation for olfactory learning by reversible inactivation of the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*, *117* (1), 184-188.
- LeDoux, J., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, *10* (4), 1062-1069.
- Leighton, M. P., Daniels, D. L., Naidich, T. P., & Hendrix, L. E. (1995). Limbic Connections . *American Journal of Neuroradiology*, *16*, 1303-1306.
- Leonard, C., Rolls, E., Wilson, F., & Baylis, G. (1985). Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Behavioural Brain Research*, *15*, 159-172.
- Lorenzini, A., Baldi, E., Buccherelli, C., & Tassoni, G. (1995). Time-dependent deficits of rat's memory consolidation induced by tetrodotoxin injections into the caudate-putamen, nucleus accumbens, and globus pallidus. *Neurobiology and Learning and Memory*, *63*, 87-93.
- Lorenzini, A., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B., & Tassoni, G. (1997a). Analysis of mnemonic processing by means of totally reversible inactivations. *Brain Research Protocols*, *1*, 391-398.

- Lorenzini, A., Baldi, E., Sacchetti, B., & Tassoni, G. (1997b). Role of ventral hippocampus in acquisition, consolidation and retrieval of rat's passive avoidance response memory trace. *Brain Research*, 768, 242-248.
- Lorenzini, A., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B., & Tassoni, G. (1999). Neural topography and chronology of memory consolidation: A review of functional inactivation findings. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71, 1-18.
- McDonald, A. (1998). Cortical Pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*, 55, 257-332.
- McDonald, A. (2003). Is there an amygdala and how far does it extend? An anatomical perspective. *Annals New York Science Academy*, 985, 1-21.
- Manzo-Denes, J., & Hernández-Aguilar, M. E. (2002). Conducta sexual masculina. In C. Escobar Briones, & R. Aguilar Roblero, *Motivación y conducta: sus bases fisiológicas* (pp. 255-275). México, D.F.: Manual Moderno.
- Matthews, T. J., Grigore, M., Tang, L., Doat, M., Kow, L. M., & Pfaff, D. W. (1997). Sexual reinforcement in the female rat. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 68, 399-410.
- Meisel, R. L., & Sachs, B. D. (1994). The physiology of male sexual behavior. In E. Knobil, & J. D. Neill, *The physiology of reproduction* (Vol. 3, pp. 3-105). Nueva York: Raven Press Ltd.

- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*.
Orlando: Orlando Academic Press.
- Pickens, C., Saddoris, M., Setlow, B., Gallagher, M., Holland, P., &
Schoenbaum, G. (2003). Different roles of orbitofrontal cortex and
basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *The Journal of
Neuroscience*, 23 (35), 11078-11084.
- Pitkänen, A. (2000). Connectivity of the rat amygdaloid complex. In J. P.
Aggleton, *The Amygdala* (pp. 31-115). Nueva York: Oxford University
Press.
- Reeve, J. (2003). *Motivación y Emoción*. Ciudad de México: McGraw-Hill.
- Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotion*. Nueva York: Oxford University
Press.
- Rolls, E. T. (1975). *The Brain and Reward*. Oxford: Pergamon Press Ltd.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and
Cognition*, 55, 11-29.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*,
10, 284-294.
- Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M., Francis, S., Bowtell, R., &
McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in
the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex*, 13,
308-317.

- Rolls, E., & Treves, A. (2001). *Neural Networks and Brain Function*. Nueva York: Oxford University Press.
- Robles-Aguirre, F. A. (2006). *La inactivación de la corteza orbitofrontal altera el aprendizaje de inversión en una tarea sexualmente motivada en ratas macho*. Instituto de Neurociencias, Departamento de Ciencias Ambientales del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (2000). Changes in Functional Connectivity in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala during Learning and Reversal Learning. *The Journal of Neuroscience*, 20 (13), 5179-5189.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (1999). Neural Encoding in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala during Olfactory Discrimination Learning. *The Journal of Neuroscience*, 19 (5), 1876-1884.
- Schoenbaum, G., Chiba, A., & Gallagher, M. (2000b). Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. *The Journal of Neuroscience*, 20 (13), 5179-5189.
- Schoenbaum, G., & Gallagher, M. (2002). The orbitofrontal cortex. In L. Squire, & D. Schacter, *Neuropsychology of memory*. Nueva York: Guilford Press.

- Schoenbaum, G., Setlow, B., & Ramus, S. (2003b). A systems approach to orbitofrontal cortex function: recordings in rat orbitofrontal cortex reveal interactions with different learning systems. *Behavioural Brain Research*, 146, 19-29.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., Nugent, S. L., Saddoris, M. P., & Gallagher, M. (2003a). Lesions of orbitofrontal cortex and basolateral amygdala complex disrupt acquisition of odor-guided discriminations and reversals. *Learning and Memory*, 10, 129-140.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., Saddoris, M., & Gallagher, M. (2003c). Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron*, 39, 855-867.
- Schoenbaum, G., & Setlow, B. (2001). Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: Common processing themes across species and subdivisions. *Learning & Memory*, 8, 134-147.
- Sacchetti, B., Baldi, E., Lorenzini, A., & Bucherelli, C. (2002). Cerebellar role in fear-conditioning consolidation. *PNAS*, 99 (12), 8406-8411.
- Saddoris, M. P., Gallagher, M., & Schoenbaum, G. (2005). Rapid Associative Encoding in Basolateral Amygdala Depends on Connections with Orbitofrontal Cortex. *Neuron*, 46, 322-331.

- Swanson, L. W., & Mogenson, G. J. (1981). Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Research Reviews*, 3, 1-34.
- Swanson, L. W., & Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neuroscience*, 21 (8), 323-33.
- Tapp, D. P., Siwak, C. T., Estrada, J., Head, E., Muggenburg, B. A., Cotman, C. W., et al. (2003). Size and reversal learning in the beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learning and Memory*, 10, 64-73.
- Tszchentke, T. (2000). The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. *Amino Acids*, 19, 211-219.
- Valenstein, E. S. (1986). *Great and desperate cures*. Nueva York: New York: Basic Books, Inc. Publishers.
- Vafei, A., & Rashidy-Pour, A. (2004). Reversible lesion of the rat's orbitofrontal cortex interferes with hippocampus-dependent spatial memory. *Behavioral Brain Research*, 149, 61-68.
- Wilson, F., & Rolls, E. (1990). Neuronal responses related to the novelty and familiarity of visual stimuli in the substantia innominata, diagonal band of Broca and periventricular region of the primate basal forebrain. *Exp Brain Res*, 80, 104-120.

- Wilson, F., & Rolls, E. (1993). The effects of stimulus novelty and familiarity on neuronal activity in the amygdala of monkeys performing recognition memory tasks. *Experimental Brain Research*, 93, 367-382.
- Wise, R., Bauco, P., Carlezon, W., & Trojnar, W. (1992). Stimulation and drug reward mechanisms. In P. Kalivas, & H. Samson, *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction* (Vol. 654, pp. 192-198). Nueva York: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Wright, C., Martis, B., Schwartz, C., Shin, L., Fischer, H., McMullin, K., et al. (2003). Novelty responses and different effects of order in the amygdala, substantia innominata, and inferior temporal cortex. *NeuroImage*, 18, 660-669.

TESIS/CUCBA