

CARLES SORIANO MAS

**FACILITACIÓ DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA PER
AEIC: ENVELLIMENT I MEMÒRIA DECLARATIVA**

Tesi doctoral codirigida per:

Dra. Pilar Segura Torres

Dr. Ignasi Morgado Bernal

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

Bellaterra (Barcelona), 2002

Aquest treball ha estat possible gràcies a:

una beca Formació d'Investigadors del Programa de Foment General de la Recerca. (Direcció General de Recerca, Generalitat de Catalunya, DOGC nº 2.183 del 18/03/96),

dos ajuts de la CICYT (PM95-0128-C03-03) i (PM98-0169-C03-03),

un ajut de la Generalitat de Catalunya (SGR-1997).

*Als meus companys de promoció,
en especial a la Neus, la Sònia,
la Maite, el Xose, la Mabel,
l'Helena, el Pau i el Néstor,
i a les seves famílies.*

Sólo una cosa no hay. Es el olvido.

(Jorge L. Borges)

I can't forget, but I don't remember what.

(Leonard Cohen)

Vull expressar el meu agraïment a tots els que m'han ajudat en la realització d'aquest treball:

A la Pilar, per haver treballat amb mi al llarg de tota aquesta tesi, orientant-me i escoltant-me. Sense el seu ajut de ben segur m'hagués perdut entre un munt d'articles i de llistats de resultats.

A l'Ignasi, per la confiança que sempre ha demostrat tenir en mi, pel seu recolzament i consell constant, i perquè gràcies a ell he conegut alguns dels temes més apassionants de la neurociència actual.

Al Diego. Aquest treball no hagués estat possible sense el seu ajut, dintre i fora del laboratori. Per les molt bones, bones i no tan bones estones que hem passat junts. I sobretot per la seva amistat incondicional.

A la Laura, per haver-me ensenyat tots els secrets de l'AEIC, per haver-me ajudat sempre que ha estat necessari i per haver estat per a mi una referència constant.

A l'Ester, per tot el que em va ensenyar durant els meus inicis en el món de la recerca i per les bones estones de treball que vam compartir.

A la Meritxell, companya de despatx i d'aventures virtuals durant la llarga recta final d'aquesta tesi, pel seu ajut i per la seva amistat.

A l'Anna i a la Gemma, des d'aquí o des de les Amèriques, sempre pendents de l'estat de la qüestió. Pel seu recolzament i per les moltes estones compartides. Molta sort amb les vostres *cosetes*.

A la Núria. Ens vam iniciar en això plegats com estudiants de pràcticum i acabem gairebé al mateix temps. Per haver tingut sempre una estoneta per parlar amb mi i per haver compartit l'interès en l'estudi d'altres espècies animals.

A l'Herme, l'Ana, la Sandra i el Ramon. Per aguantar-me durant molt temps, per les estones *perdudes* que aprofitàvem per ballar, inventar esports o parlar dels temes més inversemblants. Per mantenir-me informat sobre esports, novetats literàries i històries diverses.

A la Marga, per les converses sobre com solucionar tots els problemes del món i sobre l'Argentina, per no queixar-se mai per haver d'escoltar tots els meus CD i pel seu suport i consell desinteressat.

A la Tina, per preocupar-se sempre per la meva situació i per ajudar-me en tot el que ha fet falta, molt especialment en tots els temes relacionants amb la docència.

A la Roser, la Mabe i el David. Per aclarir-me sempre qualsevol dubte i deixar-me qualsevol material que necessités.

Al José, pel seu suport logístic (realment crític per a la realització d'aquest treball) i per la cura que sempre ha tingut de les meves ratetes. Un record especial, també, per en Juanma.

A la resta de companys i companyes de laboratori, en especial a la Rosa i el Ferran.

A la Sílvia i a la Tati, pels partits de bàdminton i pels molts dinars i somriures compartits.

A totes les generacions d'estudiants de pràcticum que han patit els meus experiments.

A la gent de l'AENC (*Associació d'Estudiants de Neurociències*). Per tots els somnis (i unes quantes realitats) compartits i perquè, sobretot, ens ho vam passar molt bé.

A la gent de l'hospital de Bellvitge: Montse, Bessy, Gemma, Lucia, Mireia i Òscar, i als companys del màster: Elisenda, Magda, Natàlia i Jordi. Per haver suportat les meves neures de doctorand i perquè amb vosaltres he descobert un món fascinant, que sens dubte ho seria molt menys sense vosaltres.

Als meus amics. En especial al Ferran, el Bal, la Lúdia, l'Eduard, el Frank i la Cristina, però també a tota la resta de gent que vol compartir amb mi les coses realment importants de la vida. La vostra amistat dóna sentit a moltes coses. Gràcies també a l'Eva, l'Elena i l'Arantxa, amigues amb les que he compartit els alts i baixos de fer un doctorat.

A la meva família. Als meus pares, al meu germà (*culpable* de que estudiés psicologia) i a les meves germanes, als meus cunyats i a la meva cunyada, i, molt especialment, als meus nebots i nebodes. Sense vosaltres no hagués estat possible ni aquest treball ni moltes altres coses.

...i a l'A.C. per la seva *Honestidad Brutal*.

ABREVIATURES

6-OHDA	6-hidroxi dopamina
AChE	Acetilcolinesterasa
AEIC	Autoestimulació elèctrica intracranial
AMPA	Àcid amino 3-hidroxi 5-metil 4-isoxazol propiònic
AMPC	5-fosfat d'adenosina cíclic
ARN	Àcid ribonucleic
ATP	Àcid adenosinatrifosfòric
ATV	Àrea tegental ventral
CA1	Àrea CA1 de l'hipocamp
CA3	Àrea CA3 de l'hipocamp
CaMKII	Ca ²⁺ /Calmodulina quinasa
CREB	<i>cAMP response element binding protein</i>
D	Receptor dopaminèrgic
DIO	Determinació de la intensitat òptima
EC	Estímul condicionat
EC⁺	Estímul condicionat excitador
EC⁻	Estímul condicionat inhibidor
EI	Estímul incodicionat
EICr	Estimulació elèctrica reforçant
EPF	Escorça prefrontal
EV2	Evitació activa de dos sentits
FPM	Feix prosencefàlic medial
GH	Hormona del creixement
HL	Hipotàlem lateral
IO	Intensitat òptima
IOP	Intensitat òptima parcial
M	Receptor muscarínic de l'acetilcolina
NMDA	N-metil-D-aspartat
ON	Òxid nítric
PKA	Proteïna quinasa A
PKC	Proteïna quinasa C
PLT	Potenciació a llarg termini
SRAA	Sistema reticular activador ascendent
TRH	Hormona hipotalàmica alliberadora de tirotròpina

ÍNDIX

I. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS	1
II. MARC TEÒRIC I ANTECEDENTS EXPERIMENTALS	9
1. SISTEMES DEL REFORÇ	11
1.1. Reforç i autoestimulació elèctrica Intracranial (AEIC): existència de múltiples sistemes del reforç	11
1.2. Descripció dels sistemes del reforç	15
1.2.1. Sistema del feix prosencefàlic medial	15
1.2.2. Sistema cortico-límbic	21
1.2.3. Altres circuits del reforç	26
1.3. Dopamina i reforç	27
1.3.1. Hipòtesi hedònica	29
1.3.2. Hipòtesi de la detecció, percepció i expectació del reforç: error de predicció del reforç i senyals d'aprenentatge	29
1.3.3. Altres hipòtesis	31
2. SISTEMES DE MEMÒRIA	33
2.1. Introducció	33
2.2. Sistema de la memòria declarativa	35
2.2.1. Anatomia	35
2.2.2. Processament de la informació a l'hipocamp	44
2.2.3. Tasques d'aprenentatge hipocamp dependents	51
2.2.4. Tasques d'alternança en laberint en T	56

2.3. Memòria no declarativa: l'evitació activa de dos sentits	60
2.3.1. Concepte i tipus de memòria no declarativa	60
2.3.2. L'evitació activa de dos sentits: el paradigma conductual	62
2.3.3. Teories explicatives de l'EV2	63
2.3.4. Substrat neuroanatòmic de la conducta d'EV2	67
3. MODULACIÓ DE LA CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA	75
3.1. Introducció	75
3.2. Consolidació de la memòria	76
3.2.1. Limitacions de la teoria de la consolidació de la memòria	77
3.2.2. Bases cel·lulars i moleculars de la consolidació de la memòria	80
3.3. Modulació de la consolidació de la memòria per l'AEIC del FPM	83
3.3.1. Tractament d'AEIC post-entrenament	84
3.3.2. Substrat neural de la facilitació de la consolidació de la memòria per AEIC post-entrenament	88
3.3.3. Efectes de l'AEIC pre-entrenament	103
4. ENVELLIMENT, APRENENTATGE I MODULACIÓ DE LA MEMÒRIA	107
4.1 Introducció	107
4.2. Envelliment del sistema nerviós central	108
4.3. Efectes de l'envelliment sobre l'aprenentatge i la memòria	110
4.3.1. Tasques de memòria declarativa	111
4.3.2. Memòria no declarativa	113
4.4. Facilitació de la memòria durant l'envelliment	114

III. TREBALL EXPERIMENTAL	121
1. EXPERIMENT 1	123
1.1. Objectius i hipòtesis	123
1.2. Material i procediment	125
1.2.1. Subjectes	125
1.2.2. Material	126
1.2.3. Procediment	128
1.2.4. Anàlisi estadística	134
1.2.5. Resum del disseny experimental	135
1.3. Resultats	137
1.3.1. Mostra de subjectes	137
1.3.2. Conducta d'AEIC	138
1.3.3. Activitat a la gàbia d'evitació activa	141
1.3.4. Conducta d'evitació activa de dos sentits	142
1.4. Discussió	145
1.4.1. Efectes de l'AEIC post-entrenament sobre l'adquisició i la retenció d'un condicionament d'EV2 en rates velles	145
1.4.2. Diferències entre la facilitació de l'aprenentatge i la memòria per AEIC en rates joves (3 mesos) i en rates velles (16-17 mesos)	147
1.4.3. Orientacions per a posteriors treballs	150
2. EXPERIMENT 2	151
2.1. Objectius i hipòtesis	151
2.2. Material i procediment	153
2.2.1. Subjectes	153
2.2.2. Material	154
2.2.3. Procediment	157

2.2.4. Anàlisi estadística	166
2.2.5. Resum del disseny experimental	167
2.3. Resultats	169
2.3.1. Mostra de subjectes	169
2.3.2. Histologia	171
2.3.3. Conducta d'AEIC	176
2.3.4 Activitat locomotora basal	178
2.3.5. Aprenentatge d'alternança en laberint en T	180
2.4. Discussió	195
2.4.1. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de demora 10 segons (adquisició de l'aprenentatge d'alternança)	195
2.4.2. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de demora 30 segons (augment de demanda de memòria de treball)	198
2.4.3. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de sortida inversa (expressió flexible de l'aprenentatge)	199
2.4.4. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la retenció a llarg termini de l'aprenentatge d'alternança en laberint en T	202
IV. DISCUSSIÓ GENERAL I CONCLUSIONS	207
1. DISCUSSIÓ GENERAL	207
2. CONCLUSIONS	211
V. REFERÈNCIES	215

PLANTEJAMENT I OBJECTIUS

I. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS

Els processos neurals d'aprenentatge i memòria són essencials per a una bona adaptació de l'individu al medi. Una de les característiques que augmenta el valor adaptatiu d'aquests processos és que poden ser modulats per l'acció de sistemes endògens, neurals o endocrins, el que augmenta la probabilitat d'interacció flexible entre l'individu i l'entorn que l'envolta (McGaugh, 2000).

Un dels sistemes moduladors més eficaços és el *substrat nerviós del reforç* (SNR), l'estimulació del qual pot facilitar l'aprenentatge i la formació de la memòria. En especial, l'estimulació del Feix Prosencefàlic Medial (FPM), autoadministrada pel propi subjecte experimental (Autoestimulació Elèctrica Intracranial, AEIC), és un dels tractaments que amb major consistència ha demostrat facilitar l'aprenentatge i la memòria en una gran varietat de tasques de condicionament (Aldavert, 1993; Massanés 1998; Milner, 1991).

Al nostre laboratori hem establert un model consistent de facilitació del condicionament d'evitació activa de dos sentits (EV2) per l'AEIC del FPM (a nivell de l'hiptàlem lateral, HL). En aquests estudis s'ha posat de manifest que l'AEIC post-entrenament facilita tant l'adquisició com la retenció d'aquest condicionament. En concret, utilitzant un entrenament distribuït (5 sessions en dies consecutius de 10 assajos cadascuna), hem establert que l'AEIC administrada immediatament després de cada sessió d'entrenament facilita el procés d'adquisició, i que aquesta facilitació es manté en proves de retenció als 10 i 31 dies (Massanés-Rotger, Aldavert-Vera, Segura-Torres, Martí-Nicolovius i Morgado-Bernal, 1998; Segura-Torres, Capdevila-Ortís, Martí-Nicoluvius i Morgado-Bernal, 1988; Segura-Torres, Portell-Cortés i Morgado-Bernal, 1991). Igualment, utilitzant un entrenament massiu (una única sessió de 30 o 50

assajos), l'AEIC post-entrenament facilita la retenció a les 24 hores del condicionament d'EV2 (Aldavert-Vera, Segura-Torres, Costa-Miserachs i Morgado-Bernal, 1996; Redolar-Ripoll, Aldavert-Vera, Soriano-Mas, Segura-Torres i Morgado-Bernal, 2001a; Redolar-Ripoll, Soriano-Mas, Guillazo-Blanch, Aldavert-Vera, Segura-Torres i Morgado-Bernal, 2001b).

Diverses dades experimentals semblen recolzar la hipòtesi de que l'AEIC post-entrenament actuaria sobre la consolidació de la memòria. En primer lloc, per facilitar la retenció d'un aprenentatge és condició indispensable que amb anterioritat a la sessió de tractament *realment* s'hagi produït aquest aprenentatge. En tasques de condicionament, per exemple, si els estímuls a associar són presentats de manera no contingent, el tractament d'AEIC post-entrenament no afecta sobre la posterior sessió de retenció (Coulombe i White, 1980, 1982b). Igualment, els efectes facilitadors del tractament d'AEIC només s'observen quan aquest coincideix amb la finestra de temps durant la qual, suposadament, es produeix la consolidació de la memòria. Així, quan és administrat fora d'aquest període, amb diferents demores d'administració, l'AEIC perd la seva capacitat per facilitar la retenció (Coulombe i White, 1980, 1982b; Major i White, 1978).

En què consisteix, a nivell conductual, l'efecte de l'AEIC post-entrenament sobre la consolidació de la memòria? La consolidació de la memòria pot ser facilitada de diferents formes, que podrien implicar mecanismes neurofisiològics particulars. Per una part, l'AEIC podria *potenciar* la formació de la memòria, fent que els subjectes mostressin, en idèntiques condicions d'entrenament, nivells d'execució superiors als que normalment haguessin estat capaços d'obtenir després d'un període màxim de consolidació. Una altra possibilitat és que l'AEIC *accelerés* el procés de consolidació, fent que els subjectes assolissin abans nivells asimptòtics d'execució, encara que no necessàriament superiors als que s'assoleixen sense tractament. Per últim, podria ser també que l'AEIC *mantingués* el període de retenció a llarg termini, retardant l'aparició de l'oblit. Tot i que en principi aquests tres possibles mecanismes d'acció no són excloents, alguns resultats obtinguts al nostre laboratori recolzen la hipòtesi de que la facilitació de la memòria per AEIC és deguda, principalment, a una *acceleració* de la consolidació de la memòria (Aldavert-Vera et al., 1996). Hem pogut observar, per exemple,

com l'AEIC post-entrenament permet assolir un determinat criteri d'aprenentatge en un número d'assajos inferior al que necessiten els subjectes control, pel que el seu efecte facilitador podria ser similar, en alguns casos, a la repetició de l'experiència (Redolar-Ripoll et al., 2001a). El tractament d'AEIC, doncs, podria facilitar els processos de plasticitat sinàptica propis de la consolidació de la memòria, avançant el seu inici o accelerant el seu curs.

Un aspecte a destacar del tractament d'AEIC post-entrenament, és que no sembla afectar per igual a tots els subjectes. En concret, al nostre laboratori ens ha interessat l'efecte diferencial de l'AEIC sobre subjectes amb diferents nivells d'aprenentatge inicial. Dividint els subjectes en funció de l'execució a la sessió d'adquisició en alts i baixos aprenedors, es va poder comprovar com l'AEIC post-

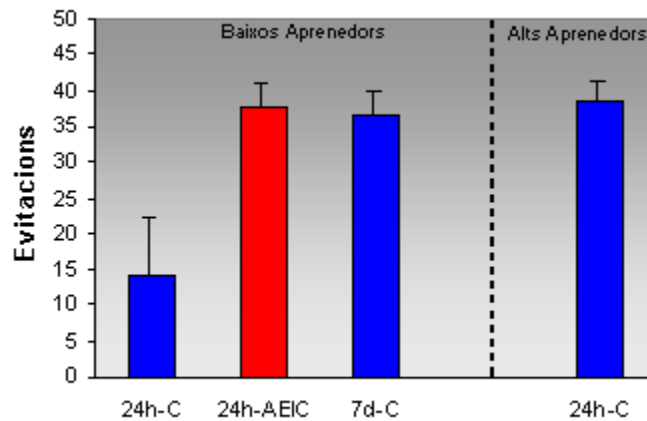


Fig. 1,1: Número d' evitacions a la prova de retenció a les 24 hores o als 7 dies (grups independents) d'un condicionament d'EV2, en funció del grup experimental (control vs. AEIC) i del nivell d'aprenentatge mostrat a la sessió d'adquisició. Adaptat d'Aldavert-Vera et al. (1996).

entrenament afavoria especialment els subjectes amb un baix nivell d'aprenentatge inicial, ja que igualava la seva execució a la prova de retenció a les 24 hores a la dels subjectes control que partien d'un alt nivell d'aprenentatge inicial. En general, aquests resultats van posar de manifest que la facilitació consistia en una acceleració del procés de consolidació de la memòria, ja que els subjectes control amb un baix nivell d'aprenentatge inicial van assolir el mateix nivell d'execució que els subjectes tractats, però van necessitar un major temps de consolidació (7 dies en lloc de 24 hores, vegeu la figura 1,1) (Aldavert-Vera et al., 1996).

És possible suggerir, doncs, que l'AEIC, modulant els processos naturals subjacents a la consolidació de la memòria, iguala l'efectivitat de processament dels animals amb un baix nivell d'aprenentatge inicial amb la dels animals amb un alt nivell d'aprenentatge, comportant-

se com un mecanisme compensatori a nivell funcional. Partint d'aquesta idea, una població que també es veuria especialment afavorida pel tractament d'AEIC post-entrenament és la dels animals vells, que, per la seva condició fisiològica, generalment presenten nivells d'aprenentatge inferiors als dels animals joves. Aquest constitueix el primer objectiu del present treball: estudiar els efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre l'adquisició i retenció d'un aprenentatge en animals vells, un tema que no ha estat estudiat en cap treball previ.

L'envelliment normal disminueix algunes capacitats cognitives, com l'aprenentatge i la memòria, encara que els seus efectes depenen, entre d'altres variables, de la tasca d'aprenentatge (Barnes, 1990; Gallagher i Rapp, 1997). En general, es considera que l'envelliment no afecta per igual els diferents sistemes de memòria, afectant més al sistema de memòria declarativa, que en alguns casos pot veure's afectat a partir dels 12 mesos (*middle-aged*) (Aitken i Meaney, 1989). De tota manera, les memòries no declaratives també es veuen afectades per l'envelliment, tot i que l'efecte sol observar-se a edats més avançades, almenys en alguns tipus d'aprenentatge concrets. Així, en moltes tasques de condicionament els efectes no són evidents fins els 26-28 (*aged*) mesos (Buchanan i Powell, 1988; Powell Buchanan i Hernández, 1991). Tanmateix, les tasques d'evitació s'han mostrat més sensibles als efectes de l'envelliment que la resta de tasques no declaratives (Barnes, 1990). L'aprenentatge d'EV2 usat al nostre laboratori, per exemple, pot estar ja afectat en rates de 18 mesos d'edat (Petkov, Belcheva, Stoyanova i Petkov, 1990). Per altra part, no tots els dèficit associats a l'envelliment semblen beneficiar-se per igual de determinats tractaments capaços de millorar l'execució. La repetició de l'experiència, per exemple, que com hem comentat pot guardar forces similituds amb el tractament d'AEIC post-entrenament, actuaria preferentment prevenint els dèficit en tasques no declaratives, però no en tasques declaratives (Dellu, Mayo, Vallee, Le Moal i Simon, 1997). Aquest conjunt de dades, fa que l'aprenentatge d'EV2 sigui un bon model per estudiar els efectes facilitadors de l'AEIC post-entrenament sobre la consolidació de la memòria en animals vells, que, teòricament, parteixen d'un nivell d'aprenentatge inferior al dels subjectes joves.

Fins el moment ens hem centrat en l'efecte de l'AEIC a nivell conductual, però, quin podria ser el substrat neuroanatòmic i neurofisiològic del seu efecte facilitador sobre l'aprenentatge i la memòria? Cal comentar que existeixen diverses opinions, no necessàriament contradictòries, sobre quin és el component crític de l'AEIC que actua sobre la consolidació de la memòria. Mentre que alguns autors defensen que és el seu efecte reforçant (Huston i Oitzl, 1989), d'altres consideren que són els seus efectes arousalitzants (Bloch, 1970; Destrade i Jaffard, 1978). Aquesta és, sens dubte, una qüestió important, ja que els dos possibles mecanismes d'acció probablement impliquin diferents substrats neuroanatòmics.

Diverses dades experimentals semblen recolzar la hipòtesi de que el component crític de l'efecte facilitador de l'AEIC post-entrenament són els seus efectes arousalitzants. En primer lloc, aquests efectes han estat demostrats en diversos treballs, on s'ha pogut veure com l'AEIC del FPM produeix desincronia cortical i subcortical (Newman i Feldman, 1964; Wright i Craggs, 1979) i incrementa el metabolisme cortical (Harley, Milway i Fara-On, 1995). De la mateixa manera, aquest tractament augmenta, a l'escorça i l'hipocamp, els nivells de neurotransmissors excitatoris, com l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina i el glutamat (Shankaranarayana Rao, Raju, Meti, 1998c). Tots aquests sistemes de neurotransmissió són responsables de la desincronia cortical, i com veurem, s'han relacionat de manera positiva amb la modulació de l'aprenentatge i la consolidació de la memòria. De fet, ha estat ben establert com l'activació dels sistemes d'arousal cortical pot modular els processos atencionals i de consolidació de la memòria (Marrocco, Witte i Davidson, 1994). Per últim, s'ha demostrat com l'efecte reforçant de l'AEIC no és crític per facilitar la formació de la memòria, ja que estimulacions a intensitats per sota del llindar del reforç són suficients per facilitar la retenció en diferents tasques de condicionament (Destrade i Cazala, 1979; Destrade i Jaffard, 1978). Així doncs, d'acord amb aquest conjunt de dades, al nostre grup d'investigació treballarem amb la hipòtesi de que l'efecte facilitador del tractament d'AEIC post-entrenament és conseqüència de la modulació de la consolidació de la memòria a través dels seus efectes arousalitzants.

Hem de considerar que el concepte d'arousal com un sistema unitari, resultat de l'activitat de la formació reticular del tronc de l'encèfal, ha estat substituït pel de múltiples sistemes

d'arousal. Aquests sistemes fan referència al conjunt d'axons monoaminèrgics i colinèrgics que, amb el soma situat al tronc de l'encèfal i al prosencèfal basal, es distribueixen àmpliament per diferents regions diencefàliques i telencefàliques amb la funció de modular l'activitat neuronal a les seves estructures diana (Robbins, 1997). Si considerem que aquestes estructures diana poden ser múltiples i amb múltiples funcions, cabria esperar que els sistemes d'arousal poguessin modular diferents processos cognitius, entre els que es trobarien els diferents sistemes d'aprenentatge i memòria (Marrocco et al., 1994; Cahill i McGaugh, 1998). Si ens basem en la hipòtesi de que els efectes facilitadors de l'AEIC post-entrenament són conseqüència de l'activació dels sistemes d'arousal, hauriem d'esperar que qualsevol sistema de memòria, declaratiu o no declaratiu, pogués ser modulats per aquest tractament, ja que els diferents substrats neuroanàtics de l'aprenentatge i la memòria reben aferències moduladores d'aquests sistemes d'arousal. Tanmateix, tot i que es coneixen molt bé els efectes de l'AEIC post-entrenament sobre tasques de memòria no declarativa, mai han estat estudiats els seus efectes sobre tasques de memòria declarativa. Per aquesta raó, el segon objectiu d'aquest treball és estudiar els efectes del tractament d'AEIC post-entrenament en l'adquisició i retenció d'una tasca de memòria declarativa.

En resum, en aquest treball es pretén estudiar si els efectes facilitadors de l'AEIC post-entrenament es poden generalitzar a dues condicions fins ara no estudiades: l'aprenentatge d'una tasca no declarativa en animals vells, i l'aprenentatge d'una tasca de memòria declarativa en animals joves.

Els dos principals objectius d'aquest treball són:

- 1. Estudiar els efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre un condicionament d'EV2 en rates velles.**
- 2. Estudiar els efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre una tasca de memòria declarativa.**

MARC TEÒRIC I ANTECEDENTS EXPERIMENTALS

II. MARC TEÒRIC I ANTECEDENTS EXPERIMENTALS

1. SISTEMES DEL REFORÇ

1.1. REFORÇ I AUTOESTIMULACIÓ ELÈCTRICA INTRACRANIAL (AEIC): EXISTÈNCIA DE MÚLTIPLES SISTEMES DEL REFORÇ

Els processos motivacionals, directament relacionats el substrat nerviós del reforç, són de gran importància biològica, ja que procuren la supervivència i fomenten el benestar dels individus. En alguns casos, la conducta motivada forma part dels processos d'homeòstasi, actuant mitjançant sistemes de feed-back negatius per corregir desequilibris interns. En d'altres casos, però, la conducta motivada no està controlada per la satisfacció de necessitats, sinó per estímuls externs que posseeixen propietats apetitives o reforçants; és el que es coneix com motivació d'incentiu (Robbins i Everitt, 1999).

El control de la conducta requereix de la percepció de la informació reforçant present a l'ambient en relació a la presència i valor dels reforçadors, a la seva predictibilitat i accessibilitat i al cost associat al seu assoliment (Schultz, 2000). Molts d'aquests reforçadors no estan fàcilment disponibles a l'entorn, i per obtenir-los els animals han de dur a terme conductes de cerca i reconeixement. D'aquesta manera, la conducta motivada no es limita al control de les respostes consumatòries, que solen ser força estereotipades, sinó que també suposa el control d'una sèrie de conductes flexibles que es dirigeixen als estímuls apetitius. En aquest sentit, un reforçador es converteix en un objectiu que desencadena respostes d'aproximació (Ikemoto i Panksepp, 1999). En absència d'objectius immediats, els animals

usaran l'experiència passada per predir la possibilitat de trobar-se amb un reforçador. Aquesta experiència s'ha adquirit a base d'aprenentatges, com el condicionament clàssic o el condicionament instrumental, on els incentius ambientals es comporten com a reforçadors positius, augmentant la probabilitat d'aparició d'algunes conductes. Igualment, els estímuls que s'associen a aquests reforçadors adquireixen propietats reforçants secundàries, convertint-se en reforçadors condicionats (Robbins i Everitt, 1999).

Així doncs, els reforçadors poden jugar diferents funcions bàsiques. Poden ser objectius en si mateixos, provocant conductes consumatòries, i al igual que els estímuls que s'associen a ells, són poseedors d'un valor de motivació d'incentiu que el·licita respostes d'aproximació. Per altra banda, des de la perspectiva de la teoria de l'aprenentatge, els reforçadors incrementen la freqüència i intensitat de determinades conductes i mantenen les conductes apreses, evitant la seva extinció (Pearce, 1998). Per últim, són capaços d'induir emocions positives i, en algunes espècies, sentiments subjectius de plaer, ajudant a establir un sistema de valors de referència per a la presa de decisions (Schultz, 2000). Aquesta diversitat de funcions i la complexitat de les relacions entre els processos de percepció, predicció i valoració dels estímuls amb propietats motivacionals, sembla explicar l'existència de múltiples sistemes de reforç, com alguns autors han proposat (Milner, 1991; Phillips i Fibiger, 1989).

S'han utilitzat diverses aproximacions experimentals per estudiar els possibles sistemes neurals del reforç, és a dir, per estudiar quines estructures cerebrals estan implicades en el processament de la informació reforçant. En qualsevol cas, una de les aproximacions que més ha contribuït al coneixement del substrat nerviós del reforç és l'estimulació elèctrica de l'encèfal. Encara que actualment es disposi d'altres tècniques que permeten aproximacions a l'estudi del reforç que no són possibles amb l'estimulació elèctrica, el seu ús ha estat fonamental per conèixer el substrat nerviós del reforç. L'estimulació elèctrica de determinades zones de l'encèfal és reforçant per a diferents espècies (Rolls, 1999; Wise, 1996), inclòs l'ésser humà (Heath 1963; 1972; 1975). J. Olds i P.M. Milner van descobrir que les rates podien aprendre a estimular-se elèctricament algunes regions cerebrals, el que va ser el punt de partida experimental dels estudis de neurofisiologia del reforç. Aquests autors van observar com els

subjectes experimentals tornaven a la zona on prèviament havien rebut estimulació cerebral, el que posava de manifest el ràpid aprenentatge realitzat per obtenir estimulació elèctrica intracranial (Olds i Milner, 1954). La conducta d'autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC), que consisteix en una resposta instrumental reforçada per estimulació elèctrica de determinades àrees de l'encèfal, s'ha observat en tots els vertebrats estudiats, com ara rates, gossos, coloms, peixos i primats (Rolls, 1975; 1999), i s'ha obtingut en una gran varietat de localitzacions encefàliques àmpliament distribuïdes per tot el sistema nerviós central (Robertson, 1989). Precisament, la localització dels diferents punts on s'obté conducta d'AEIC ha estat una eina experimental molt útil per investigar el substrat cerebral del reforç i processos relacionats, com la motivació o l'emoció (Phillips i Fibiger, 1989), ja que des del descobriment d'Olds i Milner es va suggerir que l'AEIC probablement estaria activant els circuits rellevants pel processament central d'incentius naturals com el menjar o el sexe (Wise, 1996). A la figura 1.1,1 es mostren les diferents àrees del sistema nerviós central de la rata on s'ha observat conducta d'AEIC.

Tanmateix, no estava clar si aquestes múltiples localitzacions anatòmiques formaven múltiples circuits del reforç organitzats en paral·lel (Phillips, 1984), o bé formaven part d'un únic sistema que interconnectava les diferents localitzacions (Wise i Bozarth, 1984; Wise, 1996). Inicialment es va pensar que l'AEIC era un fenomen unitari i que les seves propietats eren les mateixes amb independència del punt d'estimulació. En la rata, per exemple, està clar que durant l'AEIC de l'hipotàlem lateral s'activen neurones de l'escorça prefrontal, de l'amígdala, d'àrees del tronc de l'encèfal, del nucli accumbens i del propi hipotàlem. Igualment, en primats no humans s'ha observat que neurones de l'hipotàlem lateral, de l'escorça orbitofrontal, de l'amígdala, de l'accumbens i de l'àrea tegmental ventral són activades per l'estimulació de qualsevol d'aquestes àrees (Rolls, 1999).

De tota manera, l'àmplia distribució dels punts on s'obté AEIC suposa un seriós impediment a l'hora de descriure un únic circuit del reforç, anatòmicament coherent, que sigui responsable dels efectes conductuals de tots els tipus de reforçadors. Per aquest motiu, i d'acord amb algunes evidències experimentals, alguns autors consideren l'existència de varis circuits o sistemes que processen la informació reforçant de diferent forma i amb diferents finalitats

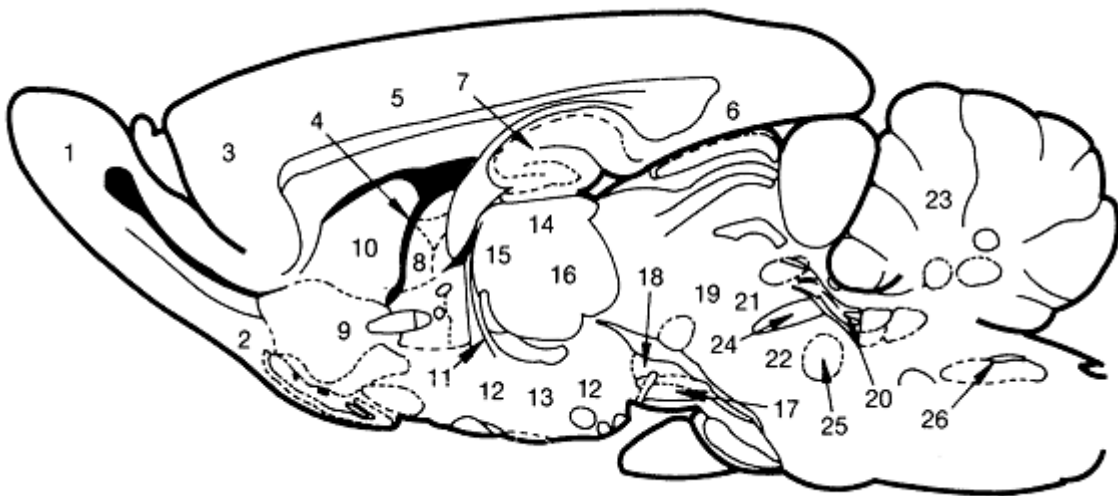


Fig. 1.1,1: Àrees del sistema nerviós central on s'ha observat conducta d'AEIC. **Telencèfal:** 1. Bulb Olfactori, 2. Escorça prepiriforme, 3. Escorça prefrontal medial, 4. Òrgan subfornical, 5. Escorça cingolada, 6. Escorça entorrinal, 7. Hipocamp, 8. Sèptum, 9. Nucli accumbens, 10. Estriat dorsal. **Diencèfal:** 11. Fòrnix, 12. Hipotàlem lateral (feix prosencefàlic medial), 13. Hipotàlem ventromedial, 14. Nucli dorsomedial del tàlem, 15. Nucli paratènia del tàlem, 16. Nucli central del tàlem. **Mesencèfal:** 17. Substància negra, 18. Àrea tegmental ventral, 19. Substància grisa periaqüeductal, 20. Nucli mesencefàlic del nervi trigèmin, 21. Rafe dorsal, 22. Rafe medial. **Metencèfal:** 23. Cerebel, 24. Peduncles cerebel·losos superiors, 25. Nucli motor del nervi trigèmin. **Mielencèfal:** 26. Nucli del tracte solitari. Altres estructures no mostrades: Escorça prefrontal solcal, Globus pàl·lid, Amígdala i Habènula. Adaptat de Phillips i Fibiger (1989).

(Milner, 1991; Phillips, 1984; Phillips i Fibiger, 1989; Yeomans, 1990). Clàssicament s'han identificat quatre circuits que podrien servir com a substrats del reforç independents: el sistema del feix prosencefàlic medial, el sistema cortico-límbic, el sistema locomotor límbic-estriatal-pal·lidal i el sistema gustatori-trigeminal. Tot seguit revisarem aquests sistemes, especialment el sistema del feix prosencefàlic medial, el de més interès en el nostre treball, considerat també com el més important per entendre el processament de la informació reforçant pel sistema nerviós central.

1.2. DESCRIPCIÓ DELS SISTEMES DEL REFORÇ

1.2.1. Sistema del feix prosencefàlic medial

Aquest ha estat considerat com el sistema del reforç predominant. Al feix prosencefàlic medial (FPM) és on la conducta d'AEIC presenta les taxes de resposta més altes i de major estabilitat al llarg del temps (Yeomans, 1982). La seva estimulació provoca l'aparició de vigoroses conductes d'AEIC, com en el cas de la rata, que adquireix ràpidament taxes de 100 respostes per minut que es mantenen de forma sostinguda durant hores, fins l'extenuació física (Ikemoto i Panksepp, 1999). Igualment, s'observen respostes d'ensumar, exploració i activitat incrementada (Yeomans, 1990).

1.2.1.1. Anatomia del FPM

El FPM està format per axons llargs ascendents i descendents que interconnecten estructures prosencefàliques i mesencefàliques de manera ininterrompuda, com s'ha pogut demostrar mitjançant el test de col·lisió (Bielajew i Shizgal, 1982; Bielajew, Thrasher i Fouriez, 1987; Durivage i Miliareisis, 1987). Trobem també axons curts, que formen complexes xarxes de neurones intrínseques que s'interconnecten entre si i amb els axons de projecció llarga (Fuxe, Kalia, Golstein, Andersson i Härfstrand, 1985; Olds, 1977). Tot i que clàssicament s'ha

considerat que el FPM era un sistema bàsicament unilateral, algunes dades han posat de manifest interaccions interhemisfèriques com a resultat de l'estimulació elèctrica unilateral del FPM (Malette i Miliareisis, 1995).

Les fibres ascendents són dopaminèrgiques, noradrenèrgiques i serotoninèrgiques (Nieuwenhuys, Geeradets i Veening, 1982). Els axons noradrenèrgics solen fer-se contralaterals, mentre que els dopaminèrgics solen mantenir una trajectòria ipsilateral (Fuxe et al., 1985; Phillips i Fibiger, 1989). Les projeccions descendents, per la seva part, són les més relacionades amb la producció de l'efecte reforçant (Wise, 1980;1996). Aquests axons descendents s'originen en la seva major part a l'àrea septal, l'hipocamp, la banda diagonal de Broca i a les cèl·lules circumdants de les Illes de Calleja (Phillips i Fibiger, 1989), encara que també en trobem que s'originen a l'estriat dorsal, al nucli accumbens, a l'escorça prepiriforme, al nucli olfactori anterior, a l'escorça orbitofrontal, a l'estria terminal, a la substància innominata, als nuclis dorsomedial i paraventricular del tàlem i al nucli dorsomedial de l'hipotàlem (Gallistel, Glimcher i Miselis, 1989; Glimcher i Gallistel, 1989; Nieuwenhuys et al., 1982; Rompré i Milliaresis, 1985; Stellar i Stellar, 1985).

La majoria d'aquests feixos descendents convergeixen a l'àrea preòptica de l'hipotàlem i a l'hipotàlem lateral (HL) (Phillips i Fibiger, 1989), i projecten principalment vers l'àrea tegmental ventral (ATV) (Fuxe et al., 1985) i en menor número sobre el nucli interpeduncular, la substància grisa central, la substància grisa central metencefàlica, el nucli mesencefàlic del nervi trigèmin, el nucli cuneiforme, el *locus coeruleus*, varis nuclis del complex del rafe, el nucli ambigu, el nucli reticular lateral, el nucli del tracte solitari i els centres autonòmics preganglionars del bulb i la medulla espinal. Moltes d'aquestes connexions són bidireccionals, pel que aquestes mateixes estructures proporcionen gran part de les aferències ascendents a l'HL (Nieuwenhuys et al., 1982; Saper, Swanson i Cowan, 1979; Swanson, 1976).

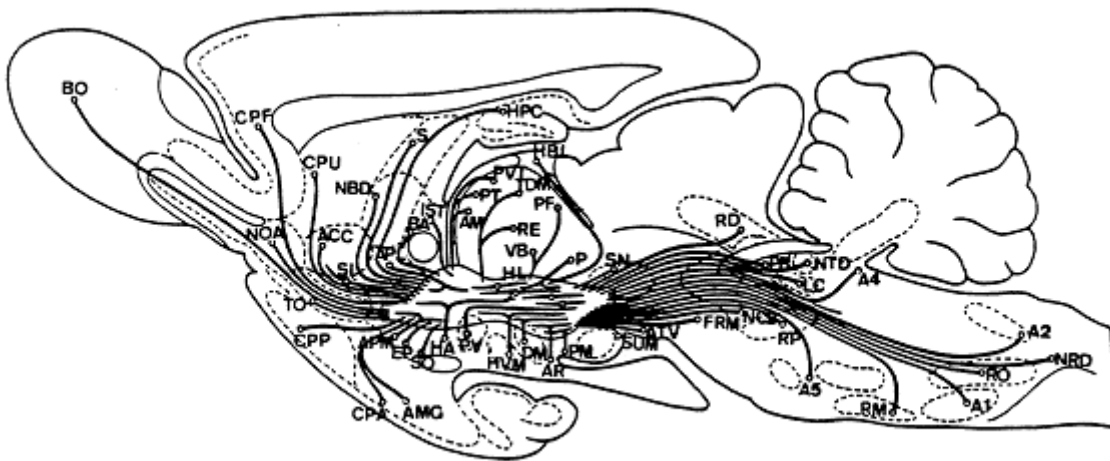


Fig. 1.2,1: Principals vies aferents de l'FPM del cervell de la rata. **A1, A2, A4, A5:** Grups cel·lulars noradrenèrgics; **ACC:** Nucli accumbens; **AM:** Nucli anteromedial del tàlem; **AMG:** Amígdala; **APM:** Àrea preòptica medial; **APL:** Àrea preòptica lateral; **AR:** Nucli arquejat de l'hipotàlem i eminència mitjana; **ATV:** Àrea tegmental ventral; **BA:** *Bed nucleus* de la comissura anterior; **BO:** Bulb olfatori; **CPA:** Escorça periamigdaloida; **CPF:** Escorça prefrontal; **CPP:** Escorça prepiriforme; **CPU:** Complex caudat-putamen; **DM:** Nucli dorsomedial de l'hipotàlem; **EP:** Nucli *entopeduncularis*; **FRM:** Formació reticular mesencefàlica; **HA:** Hipotàlem anterior; **HBL:** Habènula lateral; **HL:** Hipotàlem lateral; **HPC:** Hipocamp; **HVM:** Hipotàlem ventromedial; **IST:** Nucli intersticial de l'estria terminal; **LC:** *Locus coeruleus*; **NBD:** Nucli de la banda diagonal de Broca; **NCS:** Nucli central superior; **NOA:** Nucli olfatori anterior; **NRD:** Nucli reticular dorsal del bulb; **NTD:** Nucli tegmental dorsal; **P:** Nucli posterior hipotalàmic; **PB:** Nucli paraabraquial; **PF:** Nucli parafascicular del tàlem; **PM:** Nuclis pream il lars; **PT:** Nucli paratenial; **PV:** Nucli paraventricular de l'hipotàlem; **PVT:** Nucli paraventricular del tàlem; **RD:** Rafe dorsal; **RE:** Nucli *reuniens* del tàlem; **RM:** Rafe *magnus*; **RO:** Rafe Obscur; **RP:** Rafe pontí; **S:** Àrea septal; **SI:** Substància *innominata*; **SN:** Substància negra; **SO:** Nucli supraòptic; **SUM:** Àrea supramamilar; **TDM:** Nucli dorsomedial del tàlem; **TO:** Tubercle olfatori; **VB:** Nucli ventrobasal del tàlem. Adaptat de Nieuwenhuys et al. (1982).

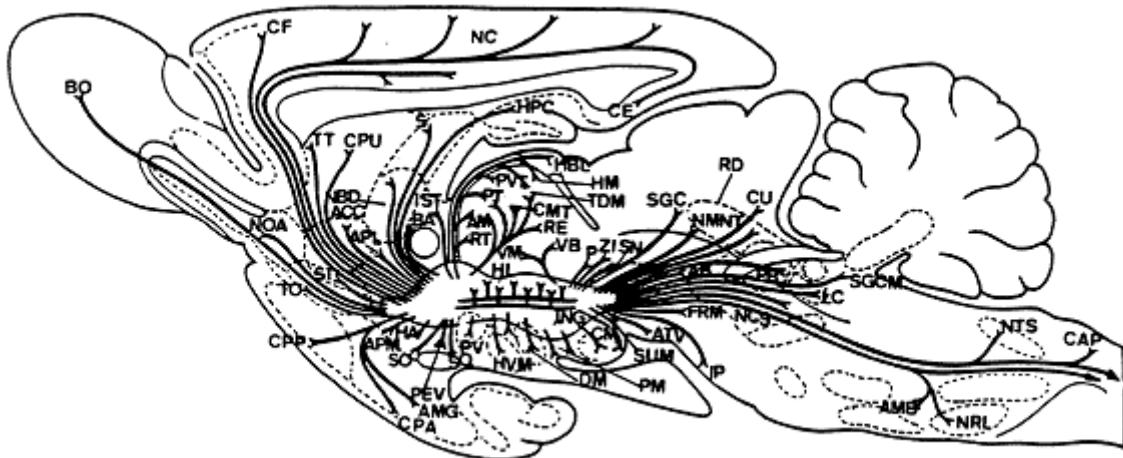


Fig. 1.2,2: Principals vies eferents del FPM del cervell de la rata. **A8**: Grups cel·lulars noradrenèrgics; **ACC**: Nucli accumbens; **AM**: Nucli anteromedial del tàlem; **AMB**: Nucli ambigu; **AMG**: Amígdala; **APM**: Àrea preòptica medial; **APL**: Àrea preòptica lateral; **ATV**: Àrea tegmental ventral; **BA**: *Bed nucleus* de la comissura anterior; **BO**: Bulb olfatori; **CAP**: Centres autònoms preganglionars del bulb i la medulla espinal; **CE**: Escorça entorrinal; **CF**: Escorça frontal; **CM**: Cossos mamil·lars; **CMT**: Nucli centromedial del tàlem; **CPA**: Escorça periamigdaloid; **CPP**: Escorça prepiriforme; **CPU**: Complex caudat-putamen; **CU**: Nucli cuneiforme; **DM**: Nucli dorsomedial de l'hipotàlem; **FRM**: Formació reticular mesencefàlica; **HA**: Hipotàlem anterior; **HBL**: Habènu lateral; **HL**: Hipotàlem lateral; **HM**: Habènu medial; **HPC**: Hipocamp; **HVM**: Hipotàlem ventromedial; **IP**: Nucli interpeduncular; **IST**: Nucli intersticial de l'estria terminal; **LC**: *Locus coeruleus*; **NBD**: Nucli de la banda diagonal de Broca; **NC**: Neoescorça; **NCS**: Nucli central superior; **NG**: Nuclis geniculats; **NMNT**: Nucli mesencefàlic del nervi trigèmin; **NOA**: Nucli olfatori anterior; **NRL**: Nucli reticular lateral; **NTS**: Nucli del tracte solitari; **P**: Nucli posterior hipotalàmic; **PB**: Nucli para braquial; **PEV**: Nucli periventricular de l'hipotàlem; **PM**: Nuclis premamilar; **PT**: Nucli para tenial; **PV**: Nucli para ventricular de l'hipotàlem; **PVT**: Nucli paraventricular del tàlem; **RD**: Rafe dorsal; **RE**: Nucli *reuniens* del tàlem; **RT**: Nucli reticular talàmic; **S**: Àrea septal; **SGC**: Substància grisa central; **SGCM**: Substància grisa central metencefàlica; **SI**: Substància *innominata*; **SN**: Substància negra; **SO**: Nucli supraòptic; **SQ**: Nucli supraquiasmàtic; **SUM**: Àrea supramamilar; **TDM**: Nucli dorsomedial del tàlem; **TO**: Tubercle olfatori; **TT**: *Taenia tecta*; **VB**: Nucli ventrobasal del tàlem; **VM**: Nucli ventromedial del tàlem; **ZI**: Zona incerta. Adaptat de Nieuwenhuys et al. (1982).

Pel que fa a les eferències ascendents a partir de l'HL, s'han pogut demostrar projeccions difoses a diversos nucli talàmics, la formació hipocampal, parts de l'amígdala i l'àrea septal, la substància innominata, les zones periventricular i medial de l'hipotàlem i a l'escorça cerebral. De fet, l'hipotàlem proporciona gran part de les aferències no talàmiques que arriben a l'escorça, i aquestes projeccions procedeixen en la seva majoria de l'HL i del nucli dorsomedial de l'hipotàlem (Saper, 1985). En referència a les projeccions talàmiques, s'ha pogut comprovar que tant l'àrea preòptica lateral com l'HL proporcionen aferències a l'habèntula lateral, al nucli paraventricular del tàlem, al nucli *reuniens* i als nuclis intralaminars (Berk i Finkelstein, 1982; Saper et al., 1979; Simerly i Swanson, 1988; Swanson, 1976). Aquests nuclis talàmics poden servir de relleu per a les projeccions de l'HL a la formació hipocampal, l'amígdala, l'escorça prefrontal i el nucli accumbens. A les figures 1.2,1 i 1.2,2 es resumeixen les principals aferències i eferències del FPM en l'encèfal de rata.

Les primeres aproximacions a l'estudi dels efectes reforçants de l'estimulació del FPM atribueixen aquests efectes a l'activació de totes les estructures que reben aferències d'aquest feix. Tanmateix, els estudis electrofisiològics i farmacològics han mostrat com aquests efectes reforçants semblen deguts a l'estimulació de dues poblacions d'axons. En primer lloc, un grup d'axons petits i mielinitzats, amb períodes refractaris d'aproximadament 1mseg (Yeomans, 1990), que semblen inactivar-se per fàrmacs anticolinèrgics. En segon lloc, un grup d'axons no mielinitzats, amb períodes refractaris de fins a 5 mseg, que semblen correspondre als axons de les neurones dopaminèrgiques mesencefàliques (Yeomans, 1990). Aquest segon grup tindria un llindar d'activació més alt, i mostra efectes de sumació amb el primer grup d'axons en condicions d'alta estimulació o d'alta duració dels polses d'estimulació (Yeomans, Maidment and Bunney, 1988).

Així doncs, el circuit crític de la producció dels efectes reforçants del FPM sembla originar-se a l'àrea preòptica i a l'hipotàlem lateral, lloc de convergència de les aferències descendents del FPM. Aquests axons projecten ininterrompudament fins fer sinapsi a estructures dopaminèrgiques mesencefàliques, com l'ATV. Els axons eferents del sistema dopaminèrgic mesolímbic connecten el mesencèfal amb el nucli accumbens, estructura considerada com el

destí final d'aquest circuit del reforç (Yeomans, 1990). Anem a estudiar amb una mica més de detall l'anatomia de l'ATV i el nucli accumbens.

1.2.1.2. Nucli Accumbens i ATV (sistema dopaminèrgic mesolímbic)

El nucli accumbens rep importants aferències dopaminèrgiques de neurones els cossos de les quals es troben localitzats a la regió ventromedial del mesencèfal (A10), principalment d'aquelles ubicades a l'ATV (Ikemoto i Panksepp, 1999). És un nucli clarament relacionat amb els sistemes del reforç cerebral, i en diversos treballs s'ha pogut comprovar la seva funció en els sistemes motivacionals. Tot i això, la caracterització neurofisiològica precisa de les subregions de l'accumbens, suggerida per alguns estudis conductuals (Kelley, 1999; Schultz, 2000), no ha estat encara ben explorada.

Es considera que el nucli accumbens forma part de l'estriat ventral. És una estructura amb característiques pròpies de la regió estriada pel seu desenvolupament, les seves aferències i la seva neuroquímica, tot i que les seves eferències no són del tot consistents amb l'actual concepte d'una estructura estriada (Heimer, Zahm i Alheid, 1995). Encara que tant l'accumbens (estriat ventral) com el complex caudat-putàmen (estriat dorsal o neoestriat) reben importants aferències dopaminèrgiques i mostren similituds en l'organització citoarquitectònica, aquestes dues regions reben i envien un diferent conjunt d'aferències i eferències (Heimer, Zahm, Churchill, Kalivas i Wohltmann, 1991; Heimer et al., 1995). Aquestes importants diferències en el patró de connexions és la causa de les diferències funcionals d'ambdues regions, incloent-hi les referents al processament de la informació del reforç, clarament dependent de circuits dopaminèrgics on participa el nucli accumbens, i no d'altres terminacions dopaminèrgiques com les localitzades a l'estriat dorsal (Apicella, Ljungberg, Scarnati i Schultz, 1991; Broekkamp, Pijnenburg, Cools i Van Rossum, 1975; Cador, Taylor i Robbins, 1991; Carboni, Imperato, Perezani i Di Chiara, 1989; Carr i White, 1986).

Tres quartes parts del nucli accumbens es poden dividir en dues regions amb connexions

clarament diferenciades (German i Manaye, 1993; Heimer et al., 1991; Zahm i Heimer, 1993): la part ventromedial (*shell* en anglès) i la part dorsolateral (*core* en anglès). La quarta part ocupa la part més rostral del nucli i es denomina pol rostral (Heimer et al., 1995). La regió ventromedial (*shell*) de l'accumbens envia les seves eferències al pàl lid ventral ventromedial, al *bed nucleus* de l'estria terminal, al nucli central de l'amígdala, a l'àrea sublenticular, a l'àrea preòptica lateral, a l'HL, al nucli entopeduncular, a la *pars compacta* de la substància negra, a la formació reticular mesopontina, a la substància grisa periaqüeductal, i de tornada a l'ATV (Ikemoto i Panksepp, 1999). Per la seva part, l'accumbens dorsolateral (*core*) envia eferències a la part dorsolateral del pàl lid ventral, al nucli entopeduncular, a la substància negra i a la part lateral de l'ATV (Ikemoto i Panksepp, 1999).

Tant l'accumbens com l'ATV reben aferències de diverses regions cerebrals que poden modular la transmissió dopaminèrgica a l'accumbens. L'ATV rep aferències prosencefàliques del propi accumbens, de l'escorça prefrontal, del *bed nucleus* de l'estria terminal, de la banda diagonal de Broca, de la substància innominada, de l'àrea preòptica lateral i de l'HL. Igualment, rep també projeccions mesencefàliques i romboencefàliques dels col·licles superiors, la substància negra, el rafe dorsal, el nucli parabraquial i del nucli dentat del cerebel (Oades i Halliday, 1987; Phillipson, 1979). L'accumbens, per la seva part, rep també aferències tant d'estructures prosencefàliques (escorça prefrontal, amígdala, hipocamp, tàlem), com de regions mesopontines, a més de l'ATV (rafe dorsal i formació reticular mesopontina). A la figura 1.2,3 es representa el sistema dopaminèrgic mesolímbic.

1.2.2. Sistema cortico-límbic

L'escorça prefrontal (EPF) és una altra estructura on es pot observar conducta d'AEIC. Anem a recordar breument les seves principals característiques.

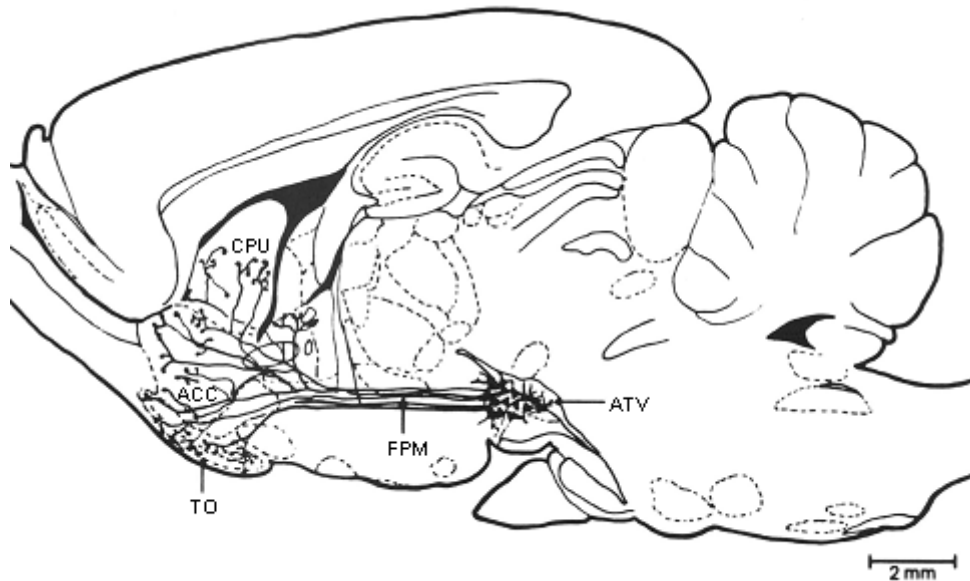


Fig. 1.2,3: Sistema dopaminèrgic mesolímbic. ACC: Nucli accumbens; ATV: Àrea tegmental ventral; CPU: Caudat-Putamen; FPM: Feix prosencefàlic medial; TO: Tubercle olfatori. Adaptat de Yeomans (1990).

1.2.2.1. Consideracions anatòmiques i aspectes funcionals

L'EPF, en mamífers, està formada per les àrees corticals properes als pols frontals que reben projeccions del nucli dorsomedial del tàlem (Fuster, 1989; 1991; 1995; Kolb, 1984), encara que també reben projeccions del nucli ventral anterior, del pulvinar medial i del complex nuclear suprageniculat limitant (Estévez, García i Barraquer, 2000). L'EPF no té connexions especials amb les àrees motores i sensorials primàries, i tampoc envia projeccions a la medulla espinal (Preuss, 1995).

En la ratxa, l'EPF pot ser dividida en dues grans zones:

- a) EPF solcal, que ocupa la part dorsal del solc rinal (Beckstead, 1979), i que pot ser subdividida, en funció de la seva citoarquitectura, en escorça insular agranular anterior i ventral i en escorça orbitofrontal (Kolb, 1984).

b) EPF medial, que ocupa la part rostral de les parets medials hemisfèriques (Garbott, Dickie, Vaid, Headlam i Bacon, 1997; Kolb, 1984; Preuss, 1995; Robertson, 1989), i que pot ser subdividida en les escorces prelímbica i infralímbica (Robertson, 1989). Alguns autors inclouen també una tercera zona corresponent a l'escorça cingolada anterior dorsal i ventral (Garbott et al., 1997; Kolb, 1984; Preus, 1995).

L'EPF rep importants aferències dopaminèrgiques provinents del mesencèfal a través del sistema mesocortical (Carr i Sesack, 2000; Phillips i Fibiger, 1989). Aquesta transmissió dopaminèrgica podria ser l'encarregada d'assenyalar la presència o l'expectativa d'un reforç, i sembla jugar un paper molt important en la formació d'associacions entre claus sensorials, accions voluntàries i reforçadors (Durstewitz, Kelc i Gunturkun, 1999; Durstewitz, Seamans i Sejnowski, 2000; Miller, 2000). D'aquesta manera a l'EPF s'agrupa informació rellevant per assolir determinats objectius importants per a l'organisme (Miller, 2000). En el cas dels primats, per exemple, les neurones de l'EPF lateral estan connectades directament amb àrees sensorials d'associació unimodal i amb àrees premotores, i indirectament amb estructures límbiques responsables del processament de la informació del reforç (Miller, 2000). Aquestes neurones responen a diferents modalitats sensorials (White i Wise, 1999; Rainer, Asaad i Miller, 1998a; Rainer, Asaad i Miller, 1998b), de manera que aquesta àrea podria ser crítica per a l'aprenentatge d'associacions arbitràries entre claus sensorials multimodals, accions voluntàries i reforçadors (Eacott i Gaffan, 1992; Parker i Gaffan, 1998). S'ha pogut comprovar com determinades neurones de l'EPF lateral de primats s'activaven davant la presentació d'una clau sensorial només si aquesta prediu la presentació del reforç, mentre que d'altres només s'activen davant de claus sensorials si no prediuen la presentació del reforç (Watanabe, 1990; 1992).

1.2.2.2. Diferències entre l'AEIC de l'EPF i l'AEIC del FPM

Tot i l'important paper que les senyals dopaminèrgiques mesencefàliques juguen en la detecció del reforç per l'EPF, el sistema del reforç de l'EPF sembla independent del sistema del FPM (Corbett, LaFerrière i Milner, 1982b), tal com posen de manifest diverses evidències

experimentals que tot seguit revisarem.

A. Evidències conductuals

L'estimulació elèctrica de l'EPF solcal o medial provoca una inhibició de la conducta en curs (Robertson, 1989). L'estimulació no contingent de diverses zones àmpliament distribuïdes al llarg de l'EPF té un efecte disruptor sobre l'execució de diverses respostes instrumentals (Spence, Silverman i Corbett, 1985; Wilcott, 1981; 1984). L'estimulació elèctrica no contingent del FPM, en canvi, s'associa a un patró conductual caracteritzat per l'execució d'una gran varietat de respostes consumatòries típiques de l'espècie o dirigides a objectius, així com a un increment de l'activitat general (Gratton i Wise, 1988; Lammers, Meelis, Kruk i van der Poel, 1987; Valenstein, Cox i Kakolewski, 1968).

En aquest mateix sentit, l'AEIC de l'EPF es caracteritza per baixes taxes de resposta, altes intensitats de corrent estimulant i lenta adquisició de respostes estables (Corbett, LaFerrière i Milner, 1982a; Robertson, 1989), mentre que l'AEIC del FPM s'executa a altes taxes de resposta acompanyades de molta activitat general i un conjunt de respostes de tipus consumatori dirigides a la palanca, amb intensitats de corrent estimulant relativament baixes (Robertson, 1989).

B. Evidències neuroanatòmiques

Consistents amb els estudis conductuals, els estudis neuroanatòmics mostren que l'AEIC d'aquestes dues zones no activa els mateixos circuits neurals (Robertson, 1989). Huston i Borbely (1973) van demostrar que l'AEIC del FPM no necessitava de la participació d'elements corticals, ja que la lesió de la major part del telencèfal no suprimia les respostes operants dirigides a obtenir AEIC. Igualment, s'ha pogut comprovar que es poden obtenir respostes operants relativament complexes reforçades per AEIC del FPM en absència de l'escorça ipsilateral al lloc d'implantació de l'elèctrode i amb la major part de les fibres comissurals seccionades (Huston, Ornstein i Lehner, 1982). En d'altres experiments s'ha pogut

comprovar com l'eficàcia reforçant de l'estimulació del FPM no es veu alterada per lesions de l'EPF (Stellar, Illes i Mills, 1982). De la mateixa manera, s'ha pogut verificar que les lesions del FPM tampoc alteren la conducta d'AEIC de l'EPF (Corbett et al., 1982b; Robertson, 1989).

C. Evidències electrofisiològiques i neuroquímiques

Diferents treballs d'aquest tipus han mostrat que l'estimulació reforçant del FPM i de l'EPF es deuen a l'activació de grups diferents de vies nervioses. Schenk i Shizgal (1982), per exemple, van demostrar que els períodes refractaris estimats per l'AEIC de l'EPF són significativament més llargs (fins a 8mseg) que aquells associats a l'AEIC del FPM, i que pràcticament no existeix sumació ni efectes de col·lisió entre polses elèctriques generats per elèctrodes d'AEIC implantats al FPM i a l'EPF.

Per altra banda, i com ja hem comentat, està ben establert a la literatura que l'AEIC del FPM és particularment sensible als tractaments que afecten a la transmissió dopaminèrgica de les projeccions mesolímbiques, fet que no s'observa en l'AEIC de l'EPF (Robertson, 1989). Un exemple el trobem en el treball de Phillips i Fibiger (1978), que van realitzar lesions neuroquímiques del FPM amb 6-hidroxidopamina i van examinar la conducta d'AEIC des de l'EPF medial fins al nucli accumbens, observant que la depleció de dopamina només s'associava a un decrement en la conducta d'AEIC quan aquesta es realitzava al nucli accumbens. Altres evidències experimentals han mostrat també que l'AEIC de l'EPF no depèn de les aferències dopaminèrgiques (Clavier i Gerfen, 1981; Simon, Stinus, Tassin, Lavielle, Blanc, Thierry, Glowinski i Le Moal, 1979). Més recentment, Singh, Desiraju i Raju (1997) han posat de manifest que els agonistes dels receptors de la dopamina modifiquen l'AEIC de l'ATV i de l'HL quan són injectats al nucli accumbens (els agonistes D₁ faciliten la conducta d'AEIC, mentre que els agonistes D₂ la dificulten). Aquestes mateixes substàncies, però, no tenen cap efecte sobre l'AEIC de l'ATV i del l'HL quan són administrades a l'EPF. Per últim, s'ha pogut comprovar mitjançant la tècnica de la 2-desoxiglucosa radioactiva (2-DG), que el patró de canvis en l'activitat metabòlica resultant de l'estimulació elèctrica és diferent quan

s'estimulen les vies del FPM que quan s'estimula l'EPF (Phillips i Fibiger, 1989; Stellar, 1990; Yadin, Guarini i Gallistel, 1983).

1.2.3. Altres circuits del reforç

1.2.3.1. Circuit locomotor límbic-estriatal-pal·lidal

L'estriat ventral rep aferències de diferents estructures corticolímbiques, com l'amígdala basolateral, l'hipocamp o l'EPF, i entre moltes altres estructures, projecta al pàl·lid ventral. Les eferències d'aquesta última estructura inclouen regions motores del tronc de l'encèfal (substància negra, nucli subtalàmic o nuclis pedunculopòntics tegmentals), pel que aquest circuit límbic-estriatal-pal·lidal proporciona el mecanisme neural a través del qual la motivació es transforma en acció (Mogenson, Jones i Yim, 1980).

El funcionament del circuit es pot resumir de la següent manera. La informació sobre la possible aparició de reforçadors, codificada per les estructures corticolímbiques com l'amígdala o l'hipocamp, arriba a l'estriat ventral en forma d'aferències glutamatèrgiques. A aquest nivell, la interacció amb el sistema dopaminèrgic mesolímbic provinent de l'ATV regula l'activació de les neurones gabaèrgiques que transporten la informació des de l'estriat ventral al pàl·lid ventral, de manera que el nucli accumbens actua com una interfície límbica-motora, ja que en ell la informació sobre les característiques reforçants dels estímuls pot afectar sobre la selecció de conductes motivades dirigides a incentius. Des del pàl·lid ventral s'originen les ordres que, als nuclis motors mesencefàlics, en última instància donaran com a resultat l'expressió conductual de la motivació (Robbins i Everitt, 1996).

1.2.3.2. Circuit gustatori-trigeminal

Aquest és un circuit relacionat amb el valor reforçant dels estímuls gustatoris, de manera que el sistema trigeminal està involucrat tant en el control sensoriomotor de l'alimentació com en

el seu control motivacional (Zeigler, 1975). Aquest circuit processa estímuls reforçants independentment d'altres sistemes homeostàtics més complexes (Phillips i Fibiger, 1989). S'ha pogut comprovar com animals amb cervell aïllat poden automantenir-se si se'ls permet l'accés a menjar i aigua, i com aquesta informació té característiques reforçants (Norgren i Grill, 1982).

En conclusió, podem dir que la informació relacionada amb el reforç és processada per diferents estructures cerebrals de diferent forma i amb diferents finalitats, i per tant els estímuls reforçants poden afectar la conducta a través de l'acció de circuits neurals clarament dissociables (Robertson, 1989). De tota manera, i tal com hem anat veient als diferents apartats, sens dubte s'ha de produir una interacció entre aquests circuits perquè la presència de reforçadors no solament sigui detectada o predita per l'organisme, sinó perquè es pugui dur a terme una resposta d'aproximació efectiva i a la vegada es reforcin els aprenentatges que assegurin una màxima efectivitat en les properes interaccions entre l'organisme i el reforçador. En la majoria de casos, la dopamina és la substància neurotransmissora que possibilita la comunicació entre els diferents circuits cerebrals implicats en el processament de la informació reforçant, de manera que s'ha considerat que és una molècula crítica en molts d'aquells processos biològics relacionats amb el reforç. Anem ara a repassar algunes aportacions teòriques i experimentals que intenten explicar quin és el paper de la dopamina en el reforç.

1.3.DOPAMINA I REFORÇ

A partir dels treballs sobre estimulació cerebral reforçant es va anar formant un important cos teòric al voltant de la hipòtesi catecolaminèrgica del reforç, i més concretament sobre el paper crític que hi jugava la dopamina (Fibiger, 1978; Lippa, Antelman, Fisher i Canfield, 1973; Wise, 1978). La importància de la neurotransmissió dopaminèrgica en els processos de reforç i motivació s'ha pogut comprovar des de diferents aproximacions experimentals, de tipus neuroquímic, neurofisiològic, neuroanatòmic, farmacològic o conductual (Snyder, 1996). En el cas de la conducta d'AEIC s'ha trobat una relació directa entre la taxa de resposta a l'ATV

i les concentracions de dopamina extracel·lular al nucli accumbens (Phillips, Blaha i Fibiger, 1989). S'ha demostrat també com la manipulació de la neurotransmissió dopaminèrgica té efectes significatius sobre la conducta d'AEIC (Corbett, 1990; Fouriez i Wise, 1976; Franklin, 1978; Gallistel i Freyd, 1987; Gallistel i Karras, 1984; Robbins i Everitt, 1999; Stellar, Kelley i Corbett, 1983) (Vegeu fig. 1.3,1). En aquest sentit, s'ha vist que els receptors D_1 i D_2 poden estar implicats de diferent manera en l'AEIC de l'HL i l'ATV. Mentre que l'administració d'agonistes D_1 al nucli accumbens facilita la conducta d'AEIC de l'HL i l'ATV, l'activació dels receptors D_2 té efectes oposats (Singh et al., 1997).

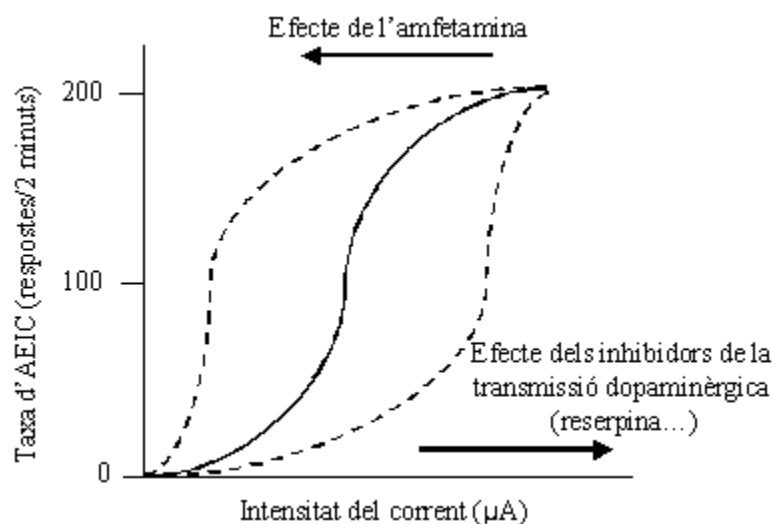


Fig. 1.3,1: Funció de taxa-intensitat per a la conducta d'AEIC. Les drogues, com l'amfetamina, que faciliten la neurotransmissió dopaminèrgica desplacen la funció a l'esquerra, mentre que les que dificulten aquesta transmissió, com la reserpina, la desplacen a la dreta. Adaptat de Robbins i Everitt (1999).

En general, doncs, sembla existir una relació positiva entre la transmissió dopaminèrgica, en especial la relacionada amb els receptors D_1 , i l'efecte reforçat. S'han proposat diferents hipòtesis sobre quin és el paper de la dopamina en el processament de la informació reforçat, que tot seguit revisarem.

1.3.1. Hipòtesi hedònica

Fa ja dues dècades, Wise i col laboradors van plantejar la possibilitat de que la dopamina tingués una funció hedònica (Wise, 1982; Wise, Spindler, de Wit i Gerber, 1978). Segons aquesta teoria l'activació del sistema dopaminèrgic mesolímbic és la causa del valor reforçant de diversos incentius primaris, tals com el menjar, el sexe o les drogues d'abús, així com també dels reforçadors condicionats. De fet, les substàncies amb acció neurolèptica poden induir anhedònia i bloquejar els efectes reforçants de reforçadors naturals, com el menjar (Wise et al., 1978), o artificials, com l'AEIC (Wise, 1978). De tota manera, la depleció de dopamina al nucli accumbens no impedeix l'aparició de conductes consumatòries davant de reforçadors, i els seus efectes semblen més relacionats amb una reducció de les respostes motivades per incentius, com les conductes flexibles d'aproximació (Ikemoto i Panksepp, 1999; Robbins i Everitt, 1999).

1.3.2. Hipòtesi de la detecció, percepció i expectació del reforç: error de predicció del reforç i senyals d'aprenentatge

Aquesta hipòtesi es basa principalment en els resultats dels estudis electrofisiològics sobre la resposta de les neurones mesencefàliques davant la presentació d'un reforçador. Les neurones dopaminèrgiques dels grups cel·lulars A8, A9 i A10 del mesencèfal mostren una activació curta i fàscica després de la presentació d'un reforçador natural o després d'estímuls que prediuen el reforçador (Ljungberg, Apicella i Schultz, 1992; Romo i Schultz, 1990; Schultz, 1986; Schultz i Romo, 1990). Aquesta activació té un curs temporal de desenes de milisegons i és comú en la majoria de neurones (70-80%) dopaminèrgiques del mesencèfal que projecten al nucli accumbens i a l'escorça prefrontal, així com en algunes que projecten a l'estriat dorsal (Ljungberg et al., 1992). La seva activitat, per altra banda, es pot veure modificada per l'experiència. Així, les neurones de l'ATV són activades per la presentació de reforçadors impredecibles (Mirenowicz i Schultz, 1994; 1996), però amb assajos successius acaben sent activades pels senyals que prediuen l'aparició del reforçador i no pels propis reforçadors

(Schultz, Apicella i Ljungberg, 1993; Schultz i Dickinson, 2000). A més, aquesta mateixa resposta condicionada també es veu reduïda per l'experiència (Schultz, 1998).

Aquestes mateixes neurones són també activades per estímuls intensos o nous amb propietats atencionals (Horvitz, 2000; Ljungberg et al., 1992), però no per estímuls aversius (Guarraci i Kapp, 1999; Mirenowicz i Schultz, 1996). En canvi, la seva activitat es veu inhibida quan un reforçador esperat no és presentat (Hollerman i Schultz, 1998). Aquesta depressió es perllonga pel mateix interval temporal en que el reforçador hauria d'haver estat present (Schultz i Dickinson, 2000). D'aquesta manera, si introduïm una demora en la presentació del reforçador, es produeix una depressió en la resposta dopaminèrgica en el moment en que s'esperava la seva presentació, produint-se tot seguit un augment en l'activitat dopaminèrgica quan el reforçador és finalment presentat, ja que en aquestes condicions és novament impredecible (Hollerman i Schultz, 1998). Si, pel contrari, anticipem la presentació del reforçador, es produeix directament un augment en l'activitat dopaminèrgica per la mateixa raó del caràcter impredecible de la presentació (Schultz i Dickinson, 2000). Sembla, doncs, que l'estat d'activació d'aquestes neurones mesencefàliques pot codificar el grau en que un reforçador o un estímulo que el prediu resulten sorprenents, així com la discrepància entre l'expectativa de reforç i la seva presentació (Miller, 2000).

L'estudi de les propietats d'aquesta resposta dopaminèrgica fàscica ha portat a alguns autors a postular que aquesta resposta, més que l'estímul reforçant en si mateix, codifica la discrepància entre l'ocurrència del reforç i la seva predicció; aquesta teoria s'ha denominat error de predicció del reforç (Schultz, 2000). D'acord amb aquesta teoria, si un reforçador apareix de forma impredecible després d'un determinat esdeveniment, tindrem un error de predicció positiu, mentre que si el reforçament esperat no apareix, ens trobarem davant d'un error de predicció negatiu (Schultz, 1998; 2000). Aquest plantejament té importants implicacions a l'hora d'explicar les relacions existents entre reforç i aprenentatge. Diferents estudis conductuals han posat de manifest que l'aprenentatge basat en el reforç depèn de la predictibilitat d'aquest (Mackintosh, 1975; Pearce, 1998). Així, un error de predicció positiu permet l'aprenentatge d'una conducta, mentre que un error de predicció negatiu provoca

l'extinció de la conducta apresada (Schultz, 1998; 2000).

1.3.3. Altres hipòtesis

S'ha proposat que la dopamina mesencefàlica pot jugar d'altres funcions. Alguns autors, basant-se en els mateixos treballs electrofisiològics de l'apartat anterior, han proposat que l'activació de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV i àrees veïnes podria ser un component essencial dels processos atencional en general, i un prerrequisit per a l'aprenentatge associatiu en situacions d'alta significació biològica pel subjecte (Redgrave, Prescott i Gurney, 1999). Aquesta aproximació no es contradiu amb la de l'error de predicció del reforç, però aquesta considera que el control atencional és només una conseqüència que es deriva del paper que la dopamina juga en la predicció del reforç (Schultz, 2000).

D'altres autors, per últim, defensen la idea de que les neurones dopaminèrgiques del sistema mesolímbic juguen un doble paper que consisteix en la promoció de conductes d'aproximació flexibles a estímuls sobresortints de l'ambient i en la formació d'associacions entre els estímuls del context i les respostes consumatòries, de manera que aquests estímuls adquireixen propietats incentives i controlaran la conducta en posteriors ocasions (Ikemoto i Panksepp, 1999). Aquests autors suggereixen que el paper de la dopamina alliberada a l'accumbens pot ser important tant per a les respostes d'aproximació als estímuls apetitius com per a les respostes d'evitació davant els estímuls aversius. En qualsevol cas només és crítica per a la formació d'associacions, però no per a la seva recuperació ni per a l'expressió de respostes d'aproximació sobre apreses (hàbits), que dependrien d'altres sistemes d'aprenentatge, com el de l'estriat dorsal, controlats per altres circuits dopaminèrgics (Ikemoto i Panksepp, 1999).