

2.3. RESULTATS

2.3.1. Mostra de subjectes

2.3.1.1. Mostra

Un total de 38 subjectes van ser sotmesos a cirurgia estereotàctica. D'aquests, un va morir a conseqüència de la intervenció quirúrgica i un va ser exclòs al no superar la fase d'habitució al laberint. Així doncs, la mostra final va ser de 36 subjectes. Cap d'ells va mostrar cap signe d'anomalia que hagués pogut alterar la seva conducta. Tal com ja s'ha indicat, els subjectes van ser distribuïts a l'atzar en les 3 condicions experimentals, de la següent manera:

GRUP		
<i>CONTROL</i>	<i>CONTROL + DIO</i>	<i>AEIC</i>
n=12	n=12	n=12

Taula 2.3,1: Distribució dels subjectes de la mostra final en els diferents grups experimentals.

2.3.1.2. Estat dels subjectes

Com s'ha explicat a l'apartat de materials i procediment, un cop els subjectes s'havien recuperat de la intervenció estereotàctica, se'ls va restringir l'accés al menjar i van ser mantinguts al voltant del 85% del seu pes *ad libitum* al llarg de tot l'experiment. El pes era controlat diàriament per ajustar la ració de menjar i, alhora, per valorar canvis en l'estat del subjecte que poguessin afectar el seu benestar o els resultats experimentals. A la figura 2.3,1 es mostra l'evolució dels pesos per

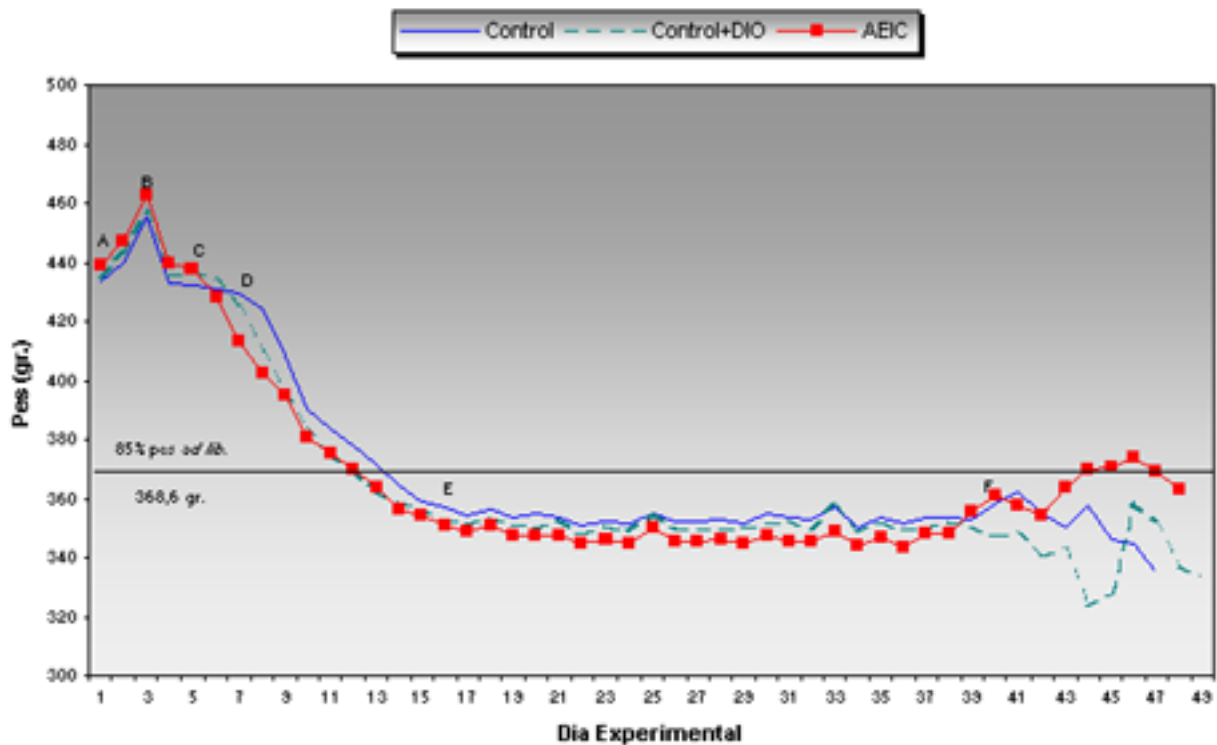


Fig. 2.3,1: Evolució del pes al llarg de l'experiment. Per detalls vegeu el text

a cada grup. Aquest gràfic ens mostra com el pes augmenta en tots els grups després de l'estabulació en gàbies individuals (A), per disminuir després de la intervenció estereotàctica (B) estabilitzant-se en valors similars als d'aïllament (C). En el moment en que comença la restricció de menjar (D), els pesos baixen novament en tots els grups fins a tornar a estabilitzar-se al voltant del 85% del pes *ad libitum* postquirúrgic (E). A les últimes sessions experimentals els pesos mitjos dels grups se separen lleugerament (F) a conseqüència de la reducció desigual de la n de cada grup a mesura que els subjectes finalitzaven l'experiment.

Una anàlisi mixta de la variància va posar de manifest que no existien diferències significatives entre els pesos dels grups, ni en els seus valors absoluts ni en la seva evolució al llarg de les sessions. El factor *Sessions experimentals*, en canvi, sí es va mostrar significatiu ($F(3,1089)=420.65$; $p<0.0005$), reflectint la disminució dels pes en resposta, principalment, a la restricció de menjar. Per tant, podem concloure que les manipulacions experimentals que van afectar sobre el

pes ho van fer per igual en tots els grups. Es van estudiar també les correlacions del pes d'aïllament i del 85% del pes *ad libitum* amb les variables rellevants d'AEIC, activitat locomotora basal i aprenentatge, no trobant-se cap correlació significativa.

2.3.2. Histologia

A la figura 2.3,2 es representa la localització de les terminals dels elèctrodes d'AEIC dels 36 subjectes de l'experiment. Com es pot observar, estan situats entre les coordenades anteroposteriors -2.12mm i -3.60mm posteriors a bregma, segons l'atlas de Paxinos i Watson (1997). La localització en funció del grup va ser la següent:

Coordenada	Grup		
	Control	Control+DIO	AEIC
-2.12mm	1	---	---
-2.30mm	1	3	---
-2.56mm	2	4	2
-2.80mm	2	2	6
-3.14mm	1	---	3
-3.30mm	3	2	---
-3.60mm	2	1	1

Taula 2.3,2: Número de subjectes per grup segons la localització anteroposterior de l'elèctrode d'AEIC

Una prova de chi-quadrat (χ^2) va mostrar que no hi havia relació entre el grup i la coordenada anteroposterior. Igualment, a la figura 2.3,2 es pot observar també si la terminal de l'elèctrode se



Fig.2.3,2: Localització dels elèctrodes d'AEIC en funció del grup

situava al FPM. Com s'indica a la taula 2.3,3, només 3 subjectes tenien la terminal d'estimulació situada fora del FPM. De nou, una prova de χ^2 va mostrar que no hi havia relació entre aquestes dues variables.

Localització	Grup		
	Control	Control+DIO	AEIC
FPM	10	11	12
No-FPM	2	1	---

Taula 2.3,3: Número de subjectes en funció del grup i la localització de l'elèctrode al FPM

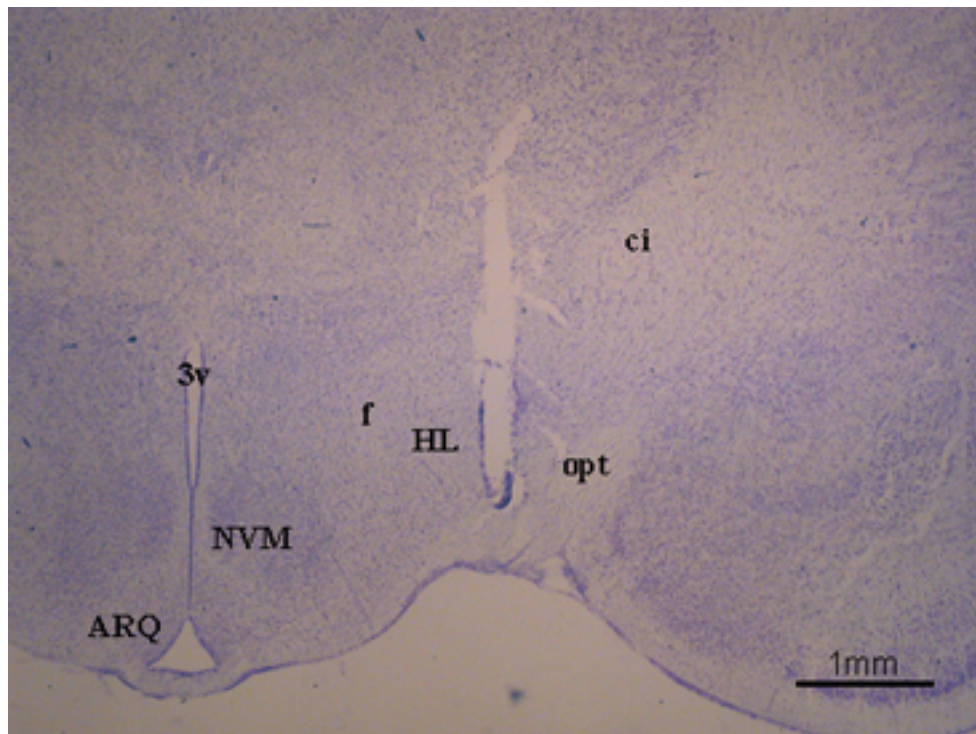


Fig. 2.3,3: Detall de la localització d'un elèctrode d'AEIC a l'HL. Tinció amb Violeta de Cresil. 3v: tercer ventricle; ARQ: nucli arquejat; ci: càpsula interna; f: fòrnix; HL: hipotàlem lateral; NVM: nuclis ventromedials de l'hipotàlem; opt: tracte òptic.

Es va decidir estudiar també la relació entre la coordenada anteroposterior i la conducta d'AEIC. Per aquestes anàlisis, es van dividir els subjectes dels grups C+DIO i AEIC en 4 subgrups: localització anterior a -2.56mm (<-2.56mm), localització a -2.56mm, localització a -2.80mm i localització posterior a -2.80mm (>-2.80mm).

Amb una anàlisi de la variància d'un sol factor es va comprovar que la localització no va afectar sobre la IO, i únicament en el cas dels subjectes del grup d'AEIC, tampoc va afectar sobre la taxa de resposta i el temps de durada de les sessions de tractament. Si es va veure, però, que la localització anteroposterior podia haver afectat sobre la taxa de resposta a les sessions de DIO. Concretament, les comparacions *a posteriori* de Tukey van posar de manifest que els subjectes que tenien localitzat l'elèctrode a una coordenada anterior a -2.56 van mostrar una taxa de resposta inferior a aquells que el tenien localitzat a una coordenada posterior a -2.80 ($p=0.039$). A la taula 2.3,4 es representa la mitjana i l'error estàndard de les principals variables d'AEIC en funció de la localització anteroposterior de l'elèctrode d'estimulació.

	Coordenada	n		EE
IO (A) (grups C+DIO i AEIC)	< -2.56mm	3	163.33	39.30
	-2.56mm	6	111.67	9.46
	-2.80mm	8	113.75	12.24
	> -2.80mm	7	114.29	13.43
Taxa DIO (respostes/minut) (grups C+DIO i AEIC)	< -2.56mm	3	67.25 *	8.84
	-2.56mm	6	85.08	2.87
	-2.80mm	8	84.62	2.07
	> -2.80mm	7	89.95	6.15

(Continua)

Taxa Tractament (respostes/minut) (només grup AEIC)	< -2.56mm	---	---	---
	-2.56mm	2	72.97	5.82
	-2.80mm	6	73.15	5.20
	> -2.80mm	4	83.35	1.69
Temps de tractament (seg) (només grup AEIC)	< -2.56mm	---	---	---
	-2.56mm	2	2486.94	158.06
	-2.80mm	6	2452.05	174.65
	> -2.80mm	4	2166.75	34.84

Taula 2.3,4: n, i EE de les variables d'AEIC en funció de la localització anteroposterior de l'elèctrode.

* $p < 0.05$ respecte grup $> -2.80\text{mm}$.

De la mateixa manera, es va estudiar si la presència d'algun signe de convulsions en algun moment de l'experiment estava relacionada amb la localització de la terminal d'estimulació. Els subjectes que van presentar algun signe de convulsions tenien tots la terminal d'estimulació al FPM. En quant a la localització anteroposterior, a la taula 2.3,5 es pot observar com no hi ha relació entre la coordenada d'estimulació i la presència de convulsions, tal com es va comprovar amb una prova de ².

Coordenada	Algun signe de convulsions	
	SI	NO
< -2.56mm	1	2
-2.56mm	4	2
-2.80mm	4	4
> -2.80mm	4	3

Taula 2.3,5: Número de subjectes en funció de la localització anteroposterior i la presència d'algun signe de convulsions

Per últim, es va estudiar l'efecte de la localització anteroposterior de l'elèctrode sobre l'aprenentatge d'alternança i la seva retenció en els grups C+DIO i AEIC per separat. Les anàlisis de la variància unifactorials no van detectar cap efecte de la localització de l'elèctrode sobre les variables d'aprenentatge analitzades, en cap dels dos grups experimentals.

2.3.3. Conducta d'AEIC

2.3.3.1. Intensitats òptimes d'estimulació

Els subjectes dels grups C+DIO i AEIC van necessitar una única sessió de moldejament, d'entre 10 i 20 minuts, per adquirir una taxa de resposta estable. Un cop adquirida la conducta d'AEIC, es va procedir a determinar la seva intensitat òptima d'estimulació (IO) durant tres sessions de DIO.

A la figura 2.3,4 es representen les mitjanes de les IO parcials d'AEIC per a cada sessió de DIO. Una anàlisi mixta de la variància va posar de manifest l'efecte significatiu del factor *Grup* ($F(1,21)=8.61$; $p=0.008$), amb uns valors d'IO parcials més alts en el grup de C+DIO que en el d'AEIC. El factor *Sessió de DIO*, en canvi, no va ser significatiu, indicant que els valors d'IO es mantenen relativament constants al llarg de les tres sessions.

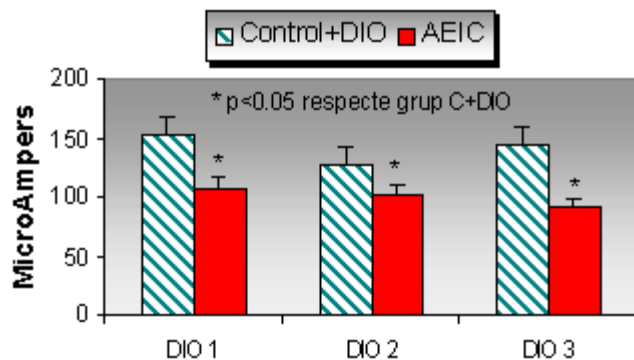


Figura 2.3,4: Intensitats òptimes parcials (+EE) d'AEIC a les diferents sessions de DIO

Lògicament, la intensitat òptima d'estimulació final (IO), que resulta de la mitjana de les IO parcials, és significativament més alta en el grup C+DIO ($= 140.8333$, $EE=12.1517$) que en el

grup d'AEIC ($M=98.3333$, $EE=5.6183$), tal com va mostrar una prova *t* de comparació de mitjanes per a mostres independents ($t(22,0.05)=3.175$; $p=0.004$). És important destacar, però, que no es va observar cap correlació significativa entre les IO parcials o la IO i les diferents variables dependents d'aprenentatge, pel que descartem que aquestes diferències en les IO de les sessions de DIO puguin explicar les diferències entre grups en l'aprenentatge posterior.

Per últim, el fet d'haver patit algun signe de convulsions en alguna sessió de DIO no va afectar la IO dels subjectes del grup C+DIO. Igualment, la presència de convulsions en alguna sessió de DIO o en alguna sessió de tractament, no va afectar la IO dels subjectes del grup d'AEIC, com tampoc es va observar que la presència d'algun signe de convulsions en algun moment de l'experiment tingués cap efecte sobre l'aprenentatge posterior (dades no mostrades).

2.3.3.2. Taxes de resposta

A la figura 2.3,5 es representen les taxes màximes de resposta (respostes/minut) per a cada sessió de DIO dels grups que van ser entrenats en la conducta d'AEIC. Una anàlisi mixta de la variància va indicar que el factor *Grup* no va tenir un efecte significatiu sobre aquesta variable, que augmentava de manera significativa per tots dos grups al llarg de les sessions ($F(2,42)=10.61$; $p<0.0005$), especialment entre la segona i la tercera sessió de DIO (Contrast *Helmert*: $t(23,0.05)= -3.98$; $p=0.0007$).

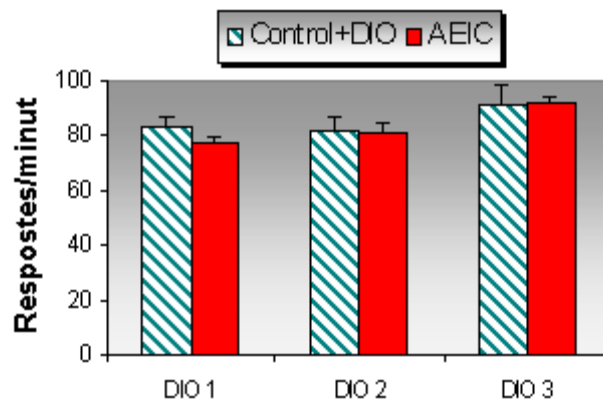


Figura 2.3,5: Taxa de resposta (+EE) a la IO de les diferents sessions de DIO

Pel que fa a la mitjana de les taxes de resposta durant les sessions de tractament post-entrenament, el subjectes del grup AEIC, els únics que van passar per aquestes sessions, van mostrar una taxa

de resposta estable ($\mu=76.524$, $EE=3,0097$) al llarg de les sessions de tractament, tal com es va comprovar amb una anàlisi de la variància per a mesures repetides. De manera similar al que es va observar per a les IO, la presència d'algun signe de convulsions en qualsevol moment de l'experiment no va influir en la taxa de resposta, ni en les sessions de DIO ni en les sessions de tractament. Finalment, no es van trobar correlacions significatives entre les taxes màximes de resposta i l'aprenentatge posterior (dades no mostrades).

2.3.3.3. Durada de les sessions de tractament

Després de cada sessió d'aprenentatge, els subjectes del grup AEIC rebien una sessió de tractament d'AEIC on s'autoadministraven 2500 trens de corrent estimulant. Van trigar un promig de 39.38 minuts ($EE=1.60$) en administrar-se aquest tractament. De forma equivalent, els grups control (Control i C+DIO), restaven en condició d'espera passiva, ja que se'ls col·locava en una gàbia d'iguals característiques que la d'AEIC, però sense palanca, durant un temps d'entre 30 i 45 minuts. No es va observar dins del grup d'AEIC cap correlació significativa entre la durada de la sessió de tractament i el nivell d'aprenentatge mostrat en cap sessió d'entrenament.

2.3.4 Activitat locomotora basal

L'activitat locomotora basal va ser estudiada a partir de les variables *Exploració* i *Deambulació*. Tal com s'ha comentat a l'apartat de materials i procediment, aquestes variables van ser mesurades amb un prova de lliure deambulació en laberint radial. Per *Exploració* entenem el número d'entrades als braços del laberint que fa un subjecte fins aturar-se com a mínim 90 segons. Per *Deambulació* entenem el número d'entrades totals durant una hora d'observació (Gingras i Cools, 1997). La mitjana d'exploració va ser de 36.7778 braços ($EE=3.2958$), i la mitjana de deambulació va ser de 43.1389 braços ($EE=3.4365$). Una anàlisi de la variància no va trobar diferències en funció del grup per a cap de les dues variables. La correlació entre elles va ser molt alta i

significativa ($r=0,958$; $p<0.0005$).

Un aspecte a comentar és que, tal com s’observa a la taula 2.3,6, l’estudi de les correlacions va mostrar que tant l’exploració com la deambulació correlacionaven significativament amb els encerts aconseguits a la fase de demora 30 segons. Igualment, s’observava una correlació marginal ($p<0.10$) amb les sessions necessàries per assolir el criteri a les fases de Demora 10 segons i de Sortida Inversa. El sentit d’aquestes relacions, però, no va ser el mateix en tots els casos. Mentre que a la fase de demora 10 segons l’alta activitat locomotora sembla facilitar l’aprenentatge, a les fases de Demora 30 segons i de Sortida Inversa sembla dificultar-lo. Es va observar una última correlació marginal entre l’exploració i els encerts a la fase de retenció, en aquest cas novament positiva. Tot i ser correlacions baixes, per controlar aquesta possible influència sobre l’aprenentatge es va decidir introduir la variable *Exploració* com a covariable en totes les anàlisis de la variància que es van realitzar per estudiar els efectes del tractament d’AEIC sobre les diferents fases d’aprenentatge. Es va treballar només amb aquesta variable ja que *Exploració* i *Deambulació* estaven altament correlacionades i la primera mostrava correlacions més altes amb les variables de la fase d’aprenentatge que la segona.

		Exploració	Deambulació
Sessions a criteri	<i>r</i>	-0.291	-0.281
(Demora 10 segons)	<i>p</i>	0.085*	0.097*
Sessions a criteri	<i>r</i>	0.236	0.137
(Demora 30 segons)	<i>p</i>	0.165	0.426
Sessions a criteri	<i>r</i>	0.315	0.285
(Sortida inversa)	<i>p</i>	0.062*	0.092*
Encerts	<i>r</i>	0.196	0.177
(Demora 10 segons)	<i>p</i>	0.253	0.301
Encerts	<i>r</i>	-0.501	-0.412
(Demora 30 segons)	<i>p</i>	0.002**	0.012**

(Continua)

Encerts	<i>r</i>	-0.090	-0.008
<i>(Sortida Inversa)</i>	<i>p</i>	0.602	0.963
Encerts	<i>r</i>	0.283	0.187
<i>(Retenció)</i>	<i>p</i>	0.099*	0.283

Taula 2.3,6: Correlacions (*r* de Pearson) i significació (*p* bilateral) entre nivell d'activitat i aprenentatge (**p*<0.10; ***p*<0.05)

2.3.5. Aprenentatge d'alternança en laberint en T

L'adquisició de l'aprenentatge d'alternança va ser estudiada en les tres *Fases d'Aprenentatge* per les que van passar tots els subjectes (Demora 10 segons, Demora 30 segons i Sortida Inversa), i avaluada mitjançant dues variables dependents:

-*Sessions a criteri*: sessions necessàries per assolir el criteri d'aprenentatge en cadascuna de les fases. Aquest criteri consistia en respondre correctament, com a mínim, en 5 dels 6 assajos que formaven una sessió, durant dues sessions consecutives.

-*Encerts per sessió*: mitjana de respostes correctes per sessió en cadascuna de les fases d'aprenentatge. Degut a que el número de sessions no era el mateix per tots els subjectes, aquesta variable va ser calculada dividint el total d'encerts de la fase entre el número de sessions que va necessitar el subjecte per assolir el criteri d'aprenentatge.

Tal com es pot veure a la taula 2.3,7, aquestes dues variables van correlacionar en sentit negatiu quan corresponien a una mateixa fase d'aprenentatge. No es va observar cap correlació significativa, però, quan les variables feien referència a diferents fases, el que possiblement indiqui que l'execució a cadascuna de les fases és independent de l'execució a les fases precedents. Les diferents manipulacions experimentals no van afectar aquest patró de relacions, ja que es van obtenir valors similars quan les correlacions van ser estudiades en funció del grup.

		Sessions a criteri (10 segons)	Sessions a criteri (30 segons)	Sessions a criteri (Sortida inversa)	Encerts (10 segons)	Encerts (30 segons)
Sessions a criteri (30 segons)	<i>r</i>	-0,173				
	<i>p</i>	0.313				
Sessions a criteri (Sortida inversa)	<i>r</i>	0.109	0.062			
	<i>p</i>	0.526	0.721			
Encerts (10 segons)	<i>r</i>	-0.685	0.219	0.030		
	<i>p</i>	0.000	0.200	0.862		
Encerts (30 segons)	<i>r</i>	0.111	-0.708	-0.145	-0.003	
	<i>p</i>	0.519	0.000	0.400	0.985	
Encerts (Sortida Inversa)	<i>r</i>	-0.185	-0.125	-0.638	0.005	0.151
	<i>p</i>	0.280	0.466	0.000	0.975	0.380

Taula 2.3,7: Correlacions (r de Pearson) i significació (p bilateral) entre les variables dependents en funció de la fase d'aprenentatge

Aquestes variables van ser analitzades mitjançant anàlisis mixtes de la covariància, controlant l'aportació de la variable *Exploració*, i amb la variable *Grup* com a factor entre-subjectes i les diferents *Fases d'aprenentatge* com a factor intra-subjectes. Cal destacar, però, que en cap anàlisi la covariable *Exploració* va tenir un pes significatiu sobre cap de les variables dependents estudiades: *Sessions a criteri* i *Encerts per sessió*. La variable *Sessions a criteri* va ser estudiada, a més, amb el procediment estadístic d'anàlisi de la supervivència, segons el mètode de *Kaplan-Meier*. Aquesta és una anàlisi especialment adequada per a dades longitudinals recollides durant períodes de temps variable en funció d'un criteri de finalització (o mort). El criteri (respondre correctament, com a mínim, en 5 dels 6 assajos que constitueixen una sessió durant dues sessions consecutives), va ser marcat *a priori*. L'anàlisi de la supervivència, a més, permet treballar amb dades censurades, és a dir, amb les dades d'aquells subjectes que per diferents motius abandonen l'experiment abans d'assolir el criteri, i comparar les corbes obtingudes pels diferents grups mitjançant contrastos.

Per avaluar l'execució a la fase de Retenció només es va analitzar la variable *Encerts*, ja que era una única sessió. Es va estudiar també, per últim, una tercera variable dependent, que si bé no és indicativa del nivell d'aprenentatge, hi pot estar relacionada. Es tracta del número de sessions durant les quals la conducta del subjecte estava lateralitzada, i l'hem anomenat *Sessions de Lateralització*. Per conducta lateralitzada entenem que, com a mínim, en 5 de les 6 carreres de lliure elecció que hi havia en cada sessió, el subjecte triés el mateix braç de resposta, amb independència de si era el dret o l'esquerre.

2.3.5.1. Efectes del tractament d'AEIC sobre les diferents fases d'aprenentatge

A. Fase de Demora 10 segons

Tal com s'observa a les figures 2.3,9 i 2.3,10, en aquesta fase no es van trobar diferències significatives entre els grups en les variables *Encerts per sessió* i *Sessions a criteri*. A la figura 2.3,6 es representen les corbes de supervivència. L'anàlisi de la supervivència va mostrar que el 100% dels subjectes dels tres grups van assolir el criteri d'aprenentatge en similar número de sessions, ja que el contrast *log-rank* no va detectar diferències significatives entre les tres corbes. Per tant, el tractament d'AEIC no va tenir cap efecte en aquesta primera fase d'aprenentatge.

Grup	Sessions a Criteri	
	Mitjana	EE
Control	6,75	0,77
C+DIO	7,83	0,78
AEIC	6,42	0,57

Taula 2.3,8: Dies a criteri (i EE) en la fase de Demora 10 segons

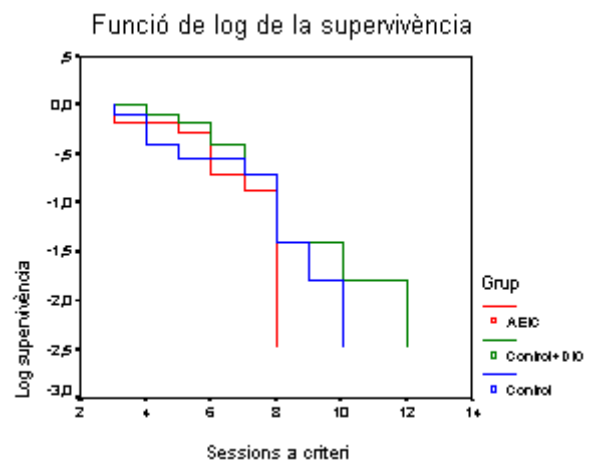


Fig. 2.3,6: Corbes de supervivència dels tres grups en la fase de Demora 10 segons

B. Fase de Demora 30 segons

Com podem veure a la figures 2.3,9 i 2.3,10, tampoc en aquesta fase es van observar diferències significatives entre els grups experimentals en cap de les variables dependents, *Encerts per sessió* i *Sessions a criteri*. D'acord amb l'anàlisi de la supervivència (fig. 2.3,7), el 100% dels subjectes dels tres grups van assolir el criteri d'aprenentatge en similar número de sessions, no observant-se diferències significatives entre les tres corbes. Per tant, el tractament d'AEIC tampoc va tenir cap efecte en aquesta segona fase.

Grup	Sessions a Criteri	
	Mitjana	EE
Control	3,67	0,63
C+DIO	3,5	0,61
AEIC	4,25	0,64

Taula 2.3,9: Dies a criteri (i EE) en la fase de Demora 30 segons

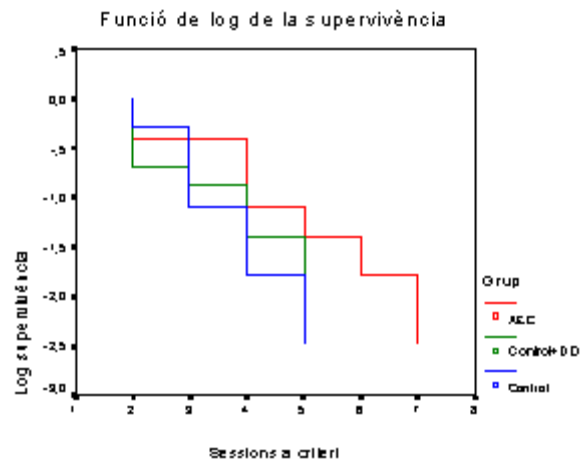


Fig. 2.3,7: Corbes de supervivència dels tres grups en la fase de Demora 30 segons

C. Fase de Sortida Inversa

A la figures 2.3,9 i 2.3,10 es representen els *Encerts per sessió* i les *Sessions a criteri* a la fase de Sortida Inversa. Els subjectes del grup d'AEIC van fer en aquesta fase més *Encerts per sessió* (Contrast *Difference*: $t(34, 0.05)=2.41$; $p=0.02$) i van mostrar una tendència a assolir el criteri d'aprenentatge en menys *Sessions* (Contrast *Difference*, $t(34, 0.05)= -1.83$; $p= 0.07$) que els subjectes dels grups control (Control i C+DIO).

Aquests resultats van ser confirmats amb l'anàlisi de la supervivència. Com ens mostra la figura

2.3,8, les tres corbes difereixen en la seva evolució (Contrast *log-rank*: $\chi^2=5.79$, $gl=2$, $p=0.05$). Concretament, el grup d'AEIC necessita menys sessions per assolir el criteri que els grups control (Control i Control+DIO) (Contrast *log-rank*: $\chi^2=4.08$, $gl=1$, $p=0.043$). Dos subjectes del grup C+DIO (16.67% del total del grup) no van assolir el criteri d'aprenentatge, arribant fins a les sessions 7 i 9 respectivament. Aquestes dades van ser censurades degut a que van exhaurir els 25 dies previstos per completar totes les fases d'aprenentatge. Els 100% dels subjectes dels altres dos grups van assolir el criteri.

Grup	Sessions a Criteri	
	Mitjana	EE
Control	5,75	0,86
C+DIO	7,73	0,68
AEIC	4,92	0,68

Taula 2.3,10: Dies a criteri (i EE) en la fase de Sortida Inversa

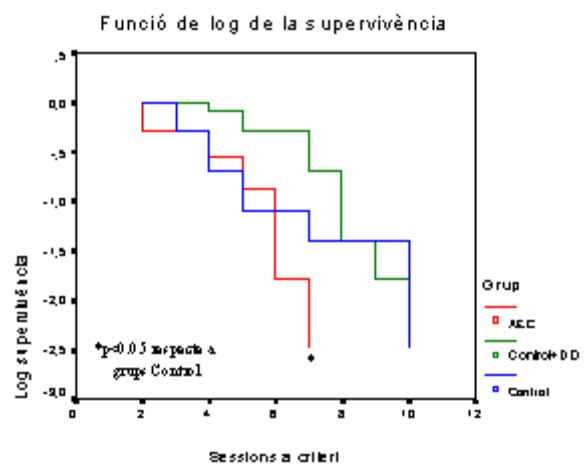


Fig. 2.3,8: Corbes de supervivència dels tres grups en la fase de Sortida Inversa

Examinant el gràfic, podem veure com la corba de supervivència del grup d'AEIC decau més ràpidament que la dels grups control (Control i C+DIO), especialment a partir de la sisena sessió. D'acord amb això, a la taula 2.3,10 podem veure com la mitjana de *Sessions a criteri* del grup d'AEIC és inferior a la dels grups control, però no passa el mateix amb la seva mediana (Control: Md=4.00, EE=0.69; Control+DIO: Md=8.00, EE=0.48; AEIC: Md=5.00, EE=0.85). Això sembla indicar que els subjectes que es veuen especialment beneficiats per l'efecte facilitador de l'AEIC són aquells a qui els costa més assolir el criteri d'aprenentatge. Així doncs, sembla que l'AEIC ha facilitat l'adquisició d'aquesta última fase, especialment en els subjectes amb més dificultats per adquirir l'aprenentatge d'alternança.

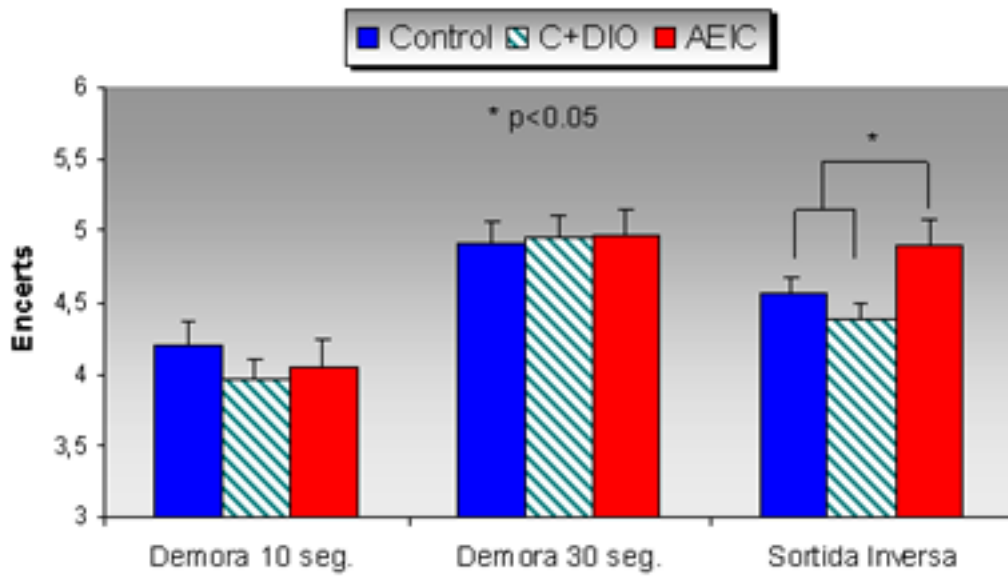


Fig. 2.3,9: Encerts per Sessió (+EE) en les diferents fases experimentals

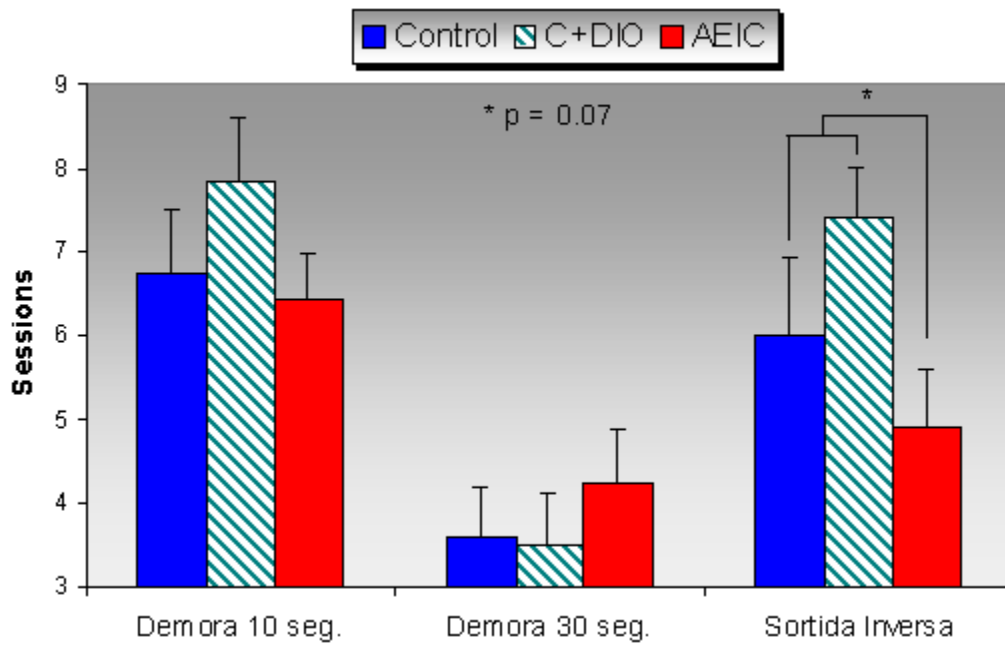


Fig. 2.3,10: Sessions a Criteri (+EE) en les diferents fases experimentals

Per últim, es van analitzar els *Encerts per sessió* a la fase de Sortida Inversa en funció del tipus d'assaig (invers vs. no invers). Com es mostra a la figura 2.3,11, tots els grups experimentals van fer més encerts als assajos de Sortida no Inversa que als assajos de Sortida Inversa ($F(1,33)=61.17$; $p<0.0005$). No es va observar que l'AEIC hagués facilitat especialment algun tipus d'assaig.

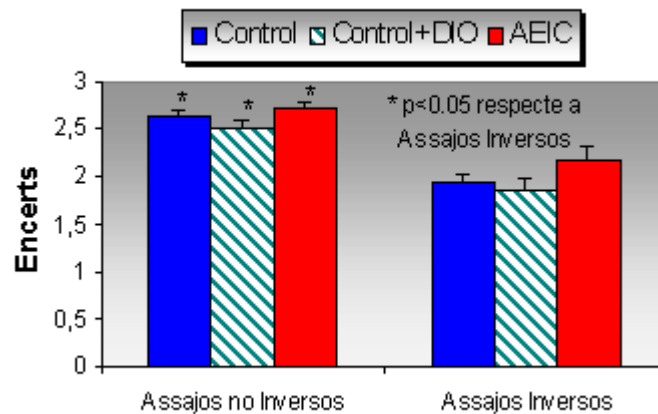


Figura 2.3,11: *Encerts per sessió* (+EE) en la fase de Sortida Inversa en funció del tipus d'assaig

2.3.5.2 Anàlisi longitudinal: evolució de l'aprenentatge al llarg de les fases

A. Anàlisi de tendències

A la figura 2.3,12 es representa l'evolució de la variable *Encerts per sessió* al llarg de les fases. Aquesta variable segueix una tendència quadràtica en tots els grups experimentals (Contrast *Polynomial*, equació de segon ordre: $t(35,0.05)=-5.48$; $p<0.0005$), amb un punt d'inflexió a la fase de Demora 30 segons degut al major nombre d'encerts que s'observa en aquesta fase.

L'evolució de la variable *Sessions a criteri* es representa a la figura 2.3,13. Aquesta evolució no va ser igual per a tots els grups experimentals. Els grups Control i C+DIO segueixen una tendència quadràtica (Grup Control: Contrast *Polynomial*, equació de segon ordre: $t(11,0.05)= 3.17$; $p=0.003$ i Grup C+DIO: Contrast *Polynomial*, equació de segon ordre: $t(11,0.05)= 5.07$; $p<0.0005$), però el grup d'AEIC no s'adapta a aquest patró d'evolució.

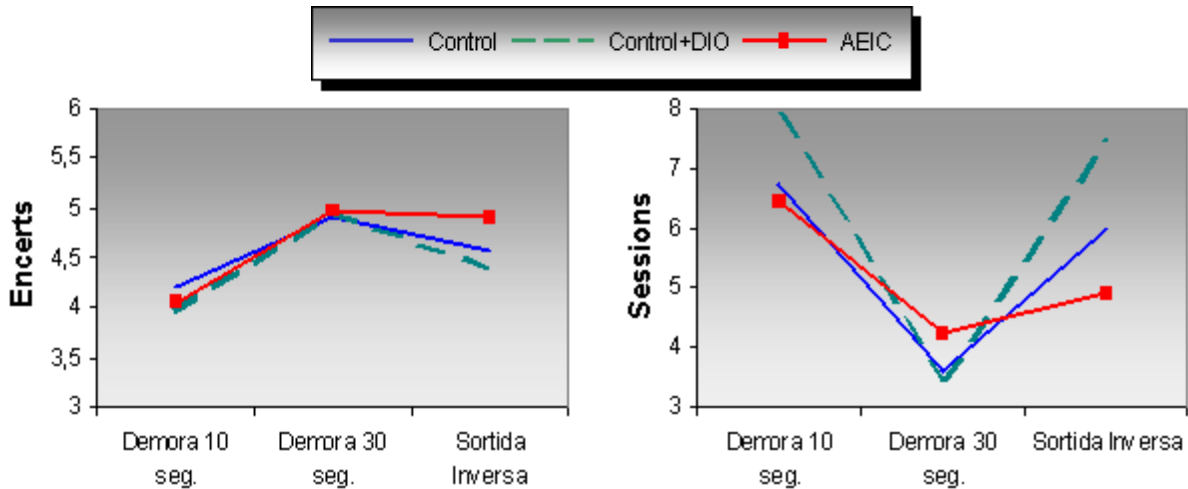


Fig. 2.3,12: Evolució (+EE) dels *Encerts per Sessió*

Fig. 2.3,13: Evolució (+EE) de les *Sessions a Criteri*

Així doncs, l'estudi longitudinal sembla posar de manifest que, en general, les diferents fases no presenten el mateix grau de dificultat, i que el perfil d'aprenentatge al llarg de les fases mostrat pels subjectes del grup d'AEIC va ser diferent del mostrat pels subjectes dels grups control (Control i C+DIO), especialment en la variable *Sessions a criteri*.

B. Comparació entre fases consecutives

Per saber de quina manera la introducció d'una nova fase d'aprenentatge afectava sobre la conducta d'alternança, vàrem decidir analitzar el canvi (increment o decrement) observat en les variables dependents en fases consecutives.

Comparació fase de Demora 10 segons i fase de Demora 30 segons: Tal com es pot veure a la figura 2.3,14, tots els grups experimentals van fer un major número d'*Encerts per sessió* a la fase de Demora 30 segons que a la de Demora 10 segons (Contrast *Difference*: $t(35,0.05)=6.08$; $p<0.0005$). Paral·lelament, com s'observa a la figura 2.3,15, tots els grups també disminueixen significativament el número de *Sessions a criteri* en aquesta segona fase (Contrast

Difference: $t(35,0.05) = -5.44$; $p < 0.0005$). Per tant, l'execució de tots els grups va ser millor a la fase de Demora 30 segons que a la fase de Demora 10 segons.

Comparació fase de demora 30 segons i fase de Sortida Inversa: Com es representa també a la figura 2.3,14, els *Encerts per sessió* van disminuir de forma significativa entre la fase de Demora 30 segons i la fase de Sortida Inversa només al grup C+DIO (Contrast *Helmert*: $t(11,0.05) = 2.90$; $p = 0.006$). El número de *Sessions a criteri*, a la figura 2.3,15, va augmentar significativament entre aquestes dues fases als grups Control (Control: Contrast *Helmert*: $t(11,0.05) = -2.33$; $p = 0.02$) i C+DIO: Contrast *Helmert*: $t(11,0.05) = -4.38$; $p < 0.0005$), però no al grup d'AEIC (Contrast *Helmert*: $t(11,0.05) = -0.75$; $p = 0.46$).

En resum, als grups Control (Control i C+DIO) els va costar més *Sessions* assolir el criteri d'aprenentatge a la fase de Sortida Inversa que a la fase precedent, i a més els subjectes del grup C+DIO van fer menys *Encerts per Sessió* en aquesta tercera fase. Els subjectes del grup d'AEIC, en canvi, van trigar un número similar de *Sessions* en assolir el criteri d'aprenentatge i van fer el mateix número d'*Encerts per sessió* en ambdues fases.

En conclusió podem dir que, en comparació amb la fase precedent, tots els grups van veure facilitada la conducta d'alternança en la fase de Demora 30 segons. La fase de Sortida Inversa, en canvi, va dificultar la conducta d'alternança dels subjectes Control (Control i C+DIO), però no la d'aquells subjectes que rebien tractament d'AEIC.

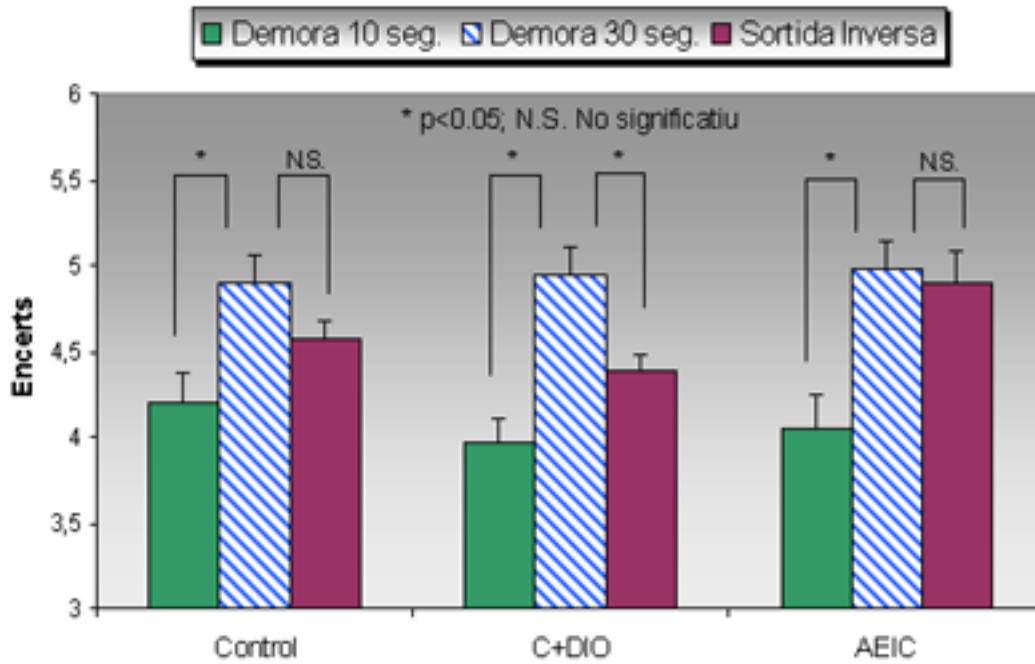


Figura 2.3,14: Encerts per Sessió (+EE) pels diferents grups en les diferents fases experimentals

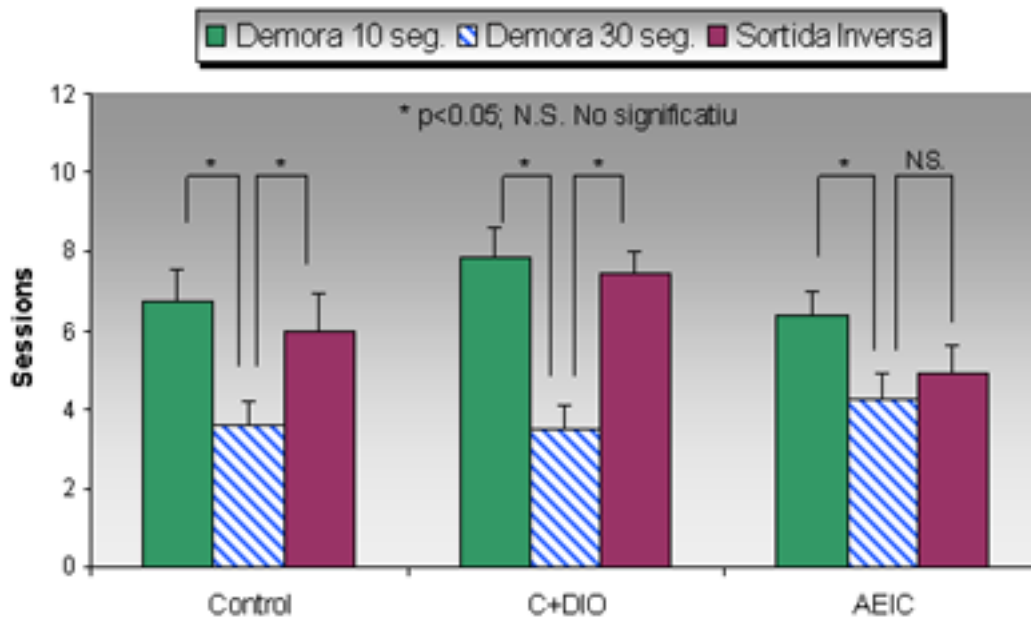


Figura 2.3,15: Sessions a Criteri (+EE) pels diferents grups en les diferents fases experimentals

2.3.5.3. Retenció a llarg termini (15 dies)

Es va decidir excloure de l'anàlisi de dades de la fase de retenció a un subjecte del grup C+DIO perquè no se'l va poder avaluar el dia que corresponia. Així doncs, i només per a aquesta última fase, la n del grup C+DIO va ser de 11 subjectes i la del conjunt de la mostra de 35 subjectes.

A. Correlacions amb l'adquisició

A la taula 2.3,11 es presenten les correlacions entre els *Encerts* aconseguits a la fase de Retenció als 15 dies i les variables dependents de l'adquisició. Com es pot observar, les *Sessions a criteri* de les fases de Demora 10 i 30 segons correlacionen amb els *Encerts* a la Retenció, encara que en diferents sentits. Mentre que una millor execució a la fase de Demora 10 segons es relaciona amb més *Encerts* a la Retenció, els subjectes que van mostrar una pitjor execució a la fase de Demora 30 segons semblen fer més *Encerts* a la fase de Retenció. Tot i que la fase de Retenció consistia en una sola sessió igual a les de la fase de Sortida Inversa, no s'han trobat correlacions significatives entre els *Encerts per sessió* o les *Sessions a criteri* d'aquesta fase i els *Encerts* a la Retenció. Aquest patró de resultats s'ha observat en tots els grups.

		Sessions a criteri (Demora 10 segons)	Encerts (Demora 10 segons)	Sessions a criteri (Demora 30 segons)	Encerts (Demora 30 segons)	Sessions a criteri (Sortida Inversa)	Encerts (Sortida Inversa)
Encerts (Retenció)	<i>r</i>	-0.432	0.289	0.337	-0.208	0.236	-0.111
	<i>p</i>	0.010	0.092	0.047	0.230	0.172	0.527

Taula 2.3,11: Correlacions (r de Pearson) i significació (p bilateral) entre els *Encerts* a la Retenció i les variables dependents de l'adquisició

B. Diferències entre grups

Amb una anàlisi unifactorial de la variància es va comprovar, tal com es veu a la figura 2.3,16, que el número d'*Encerts* en la sessió de Retenció va ser similar en els tres grups. No es va observar tampoc que el número d'*Encerts* variés en funció del tipus d'assaig (invers vs. no invers, dades no mostrades).

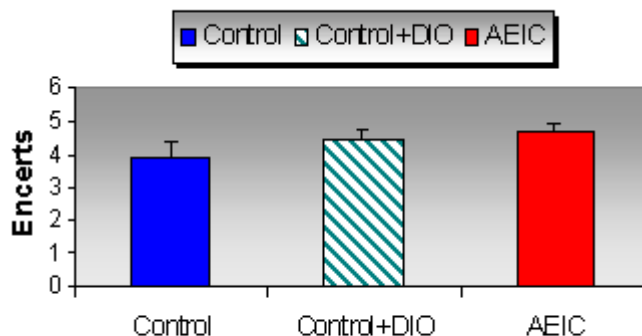


Fig. 2.3,16: *Encerts* (+EE) a la retenció pels diferents grups

C. Comparació amb la fase de Sortida Inversa

Com es pot veure a la figura 2.3,17, el nivell d'execució a la sessió de Retenció va ser similar a la mitjana de la fase de Sortida Inversa per als grups C+DIO i AEIC. Tot i que la disminució en el número d'*Encerts* del grup Control és aparentment superior a la dels altres dos grups, aquesta diferència no arriba a ser estadísticament significativa.

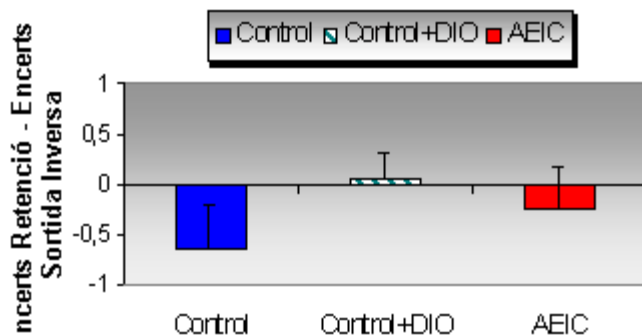


Fig. 2.3,17: Diferència (+EE) entre els *Encerts* a la Retenció i la mitjana d'*Encerts* per Sessió a la fase de Sortida Inversa

A l'estudiar la diferència entre els *Encerts* a la sessió de Retenció i els aconseguits a la fase de Sortida Inversa en funció del tipus d'assaig (invers vs. no invers), es pot observar que el grup Control va fer significativament menys *Encerts* en els assajos no inversos de la Retenció que a la fase de Sortida Inversa ($F(1,32)=9.07$; $p=0.005$). Això no es va observar per als altres grups, que

en general no mostren aquesta dissociació entre assajos inversos i no inversos, com es pot veure a la figura 2.3,18.

Podem concloure, doncs, que l'AEIC no ha facilitat la retenció de l'aprenentatge de la fase de Sortida Inversa. En general, els subjectes de tots els grups han mantingut a la fase de Retenció un número d'*Encerts* similar als aconseguits en promig a l'última fase de l'adquisició, a excepció dels subjectes del grup Control, que han fet significativament menys *Encerts* en els assajos no inversos.

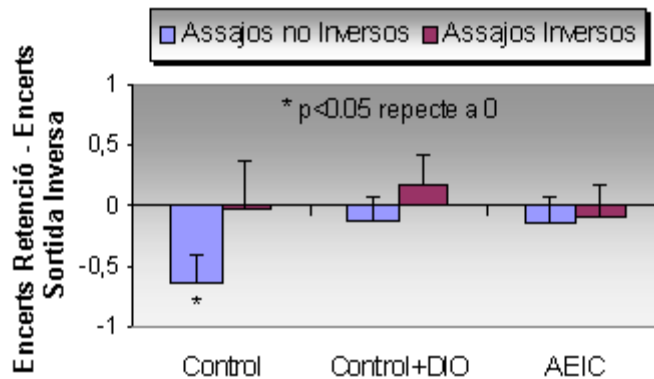


Fig. 2.3,18: Diferència (+EE) entre els *Encerts* a la Retenció i la mitjana d'*Encerts per sessió* a la fase de Sortida Inversa en funció del tipus d'assaig (invers vs. no invers)

2.3.5.4. Lateralització de la resposta

Com ja hem comentat, es va analitzar el número de sessions en que la conducta dels subjectes estava lateralitzada, és a dir, el número de sessions durant les quals un subjecte escollia el mateix braç de resposta (independentment de si era el dret o l'esquerre) en la carrera de lliure elecció en, com a mínim, 5 dels 6 assajos que formaven una sessió.

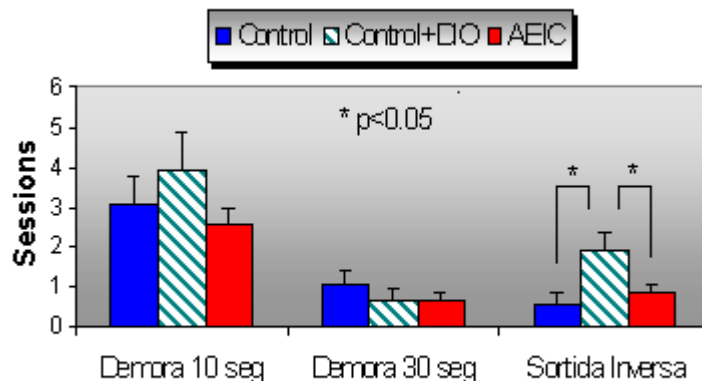


Fig. 2.3,19: Sessions de Lateralització (+EE) a cada fase experimental pels diferents grups

Com es pot veure a la figura 2.3,19, i tal com va mostrar una anàlisi de la variància per a dissenys

mixtes, el número de *Sessions de Lateralització* va ser diferent en funció de la fase experimental per a tots els grups ($F(2,33)=27.80$; $p<0.0005$). En concret, entre la fase de Demora 10 segons i la fase de Demora 30 segons tots els grups van disminuir significativament el número de *Sessions de Lateralització* (Grup Control: Contrast *Difference*: $t(11,0.05)=-2.71$; $p=0.01$; Grup C+DIO: Contrast *Difference*: $t(11,0.05)=-4.41$; $p=0.0001$; Grup AEIC: Contrast *Difference*: $t(11,0.05)=-2.60$; $p=0.01$). Els grups Control i AEIC van mantenir estables el número de *Sessions de Lateralització* entre la fase de Demora 30 segons i la fase de Sortida Inversa, però el grup C+DIO va mostrar un augment significatiu del número de *Sessions de Lateralització* entre aquestes dues fases (Contrast *Helmert*: $t(11, 0.05)=-2.87$; $p=0.007$). Les anàlisis transversals van confirmar aquests resultats. No es van observar diferències significatives entre els diferents grups en el número de *Sessions de Lateralització* a les fases de Demora 10 segons i Demora 30 segons. A la fase de Sortida Inversa, en canvi, si es van observar aquestes diferències ($F(2,33)=4.573$; $p=0.018$). El grup Control+DIO va mostrar conducta lateralitzada durant més sessions que el grup Control (Contrast *Difference*: $t(22,0.05)=2.84$; $p=0.008$) i que el grup d'AEIC (Contrast *Simple*: $t(22,0.05)=2.31$; $p=0.027$). A la fase de Demora 10 segons, el sentit de la lateralització de la resposta en un 75% dels subjectes va ser cap a la dreta. No es van observar diferències significatives entre grups en el sentit de la lateralització en cap de les fases.

Així doncs, la major lateralització de la resposta s'observa a la fase de Demora 10 segons, i reapareix un cert grau de lateralització a l'inici de la fase de Sortida Inversa entre els subjectes del grup C+DIO.

2.4. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts en aquest experiment mostren com el tractament d'AEIC post-entrenament ha facilitat selectivament l'expressió flexible d'un aprenentatge (fase de sortida inversa), sense afectar, al menys de forma explícita, la seva adquisició (fase de demora 10 segons) o l'augment de demanda de memòria de treball (fase de demora 30 segons). A continuació es discutiran per separat els efectes del tractament d'AEIC sobre cadascuna d'aquestes fases.

2.4.1. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de demora 10 segons (adquisició de l'aprenentatge d'alternança)

En aquesta primera fase no s'han observat diferències significatives entre grups en cap de les dues variables dependents estudiades (número de sessions a criteri i encerts per sessió), pel que podem afirmar que el tractament d'AEIC post-entrenament no ha facilitat l'adquisició de la tasca d'alternança en laberint en T.

Una primera explicació de la manca d'efectes de l'AEIC sobre aquesta fase és que l'efecte facilitador d'aquest tractament sigui tasca-dependent. De fet, amb anterioritat a aquest experiment, l'efecte facilitador de l'AEIC post-entrenament només s'havia evidenciat sobre tasques

d'aprenentatge considerades no-declaratives (condicionaments associatius, clàssic o instrumental, o aprenentatges no-associatius), però mai s'havia estudiat en tasques declaratives. Així, considerant que ambdós tipus de tasques impliquen sistemes de memòria neuroanatòmicament diferenciats, és possible que l'AEIC post-entrenament moduli específicament només alguns sistemes de memòria. Tanmateix, diverses dades ens porten a considerar aquesta hipòtesi explicativa com a poc probable. En primer lloc, encara que el tractament d'AEIC post-entrenament no sembli haver afectat sobre la fase de demora 10 segons, sí que ha facilitat la fase de sortida inversa. Això demostra que, efectivament, l'AEIC pot ser capaç de modular memòries declaratives dependents de l'hipocamp. En segon lloc, els resultats de treballs previs, en els que el tractament d'AEIC és administrat amb molta anterioritat a les proves d'aprenentatge, posen de manifest que l'AEIC no només és capaç de facilitar l'aprenentatge posterior de tasques declaratives (Yoganarasimha et al., 1998; 1999) sinó que, a més a més, provoca canvis morfològics a llarg termini en les neurones de l'hipocamp com, per exemple, un augment en el número d'espines dendrítiques (Shankaranarayana Rao et al., 1998b). Per això, és raonable esperar efectes positius sobre aquelles conductes dependents de l'hipocamp, com és el cas de la tasca utilitzada en el present experiment, l'alternança en laberint en T. Finalment, un altre aspecte a favor de que aquest tractament pot modular diversos sistemes de memòria és el fet que l'AEIC de l'HL genera una activació generalitzada del cervell. Així, s'ha demostrat que l'AEIC provoca arousal cortical i subcortical (Newman and Feldman, 1964), genera una activació metabòlica neocortical (Harley et al., 1995) i també augmenta els nivells de varis neurotransmissors excitadors en vàries regions corticals (Shankaranarayana Rao, et al., 1998c). El més rellevant és que, precisament, sembla ser la capacitat activadora de l'AEIC, i no la seva propietat reforçant, el factor suficient i necessari per facilitar l'aprenentatge i la memòria (Destrade i Cazala, 1979; Destrade i Jaffard, 1978). A més a més, el fet que l'administració d'altres tractaments també moduladors dels sistemes d'arousal s'hagin mostrat capaços de facilitar la consolidació de memòries declaratives (Cahill i McGaugh, 1998), fa pensar que l'AEIC post-entrenament també pugui ser capaç de modular aquest sistema

de memòria. En conclusió, totes aquestes raons ens condueixen a pensar que la manca d'efectes observada probablement sigui deguda a d'altres variables, i no a una dependència del substrat del sistema de memòria estudiat.

Partint, per altra banda, del fet que el grau de facilitació sobre l'aprenentatge i la memòria sembla dependre dels paràmetres del tractament d'AEIC (Segura-Torres et al., 1991), una segona possible explicació de la incapacitat de l'AEIC per facilitar la primera fase de l'aprenentatge d'alternança és que els paràmetres del tractament que s'han utilitzat hagin estat inadequats. Vàries raons també ens porten a descartar aquesta explicació. En primer lloc, s'ha demostrat que els paràmetres de quantitat i intensitat d'AEIC, així com la demora en l'administració del tractament, utilitzats en el present experiment són molt eficaços per facilitar la memòria, generant una facilitació màxima sobre memòries no declaratives, com l'EV2 (Massanés-Rotger et al., 1998; Segura-Torres et al., 1988; 1991). Segon, els mateixos paràmetres de tractament sí que han estat eficaços per facilitar la fase de sortida inversa del mateix experiment. Per últim, encara que és possible que tasques de memòria amb diferents requeriments d'activació requereixin també diferents quantitats de tractament d'AEIC per ser modulades, s'ha demostrat que aquest mateix tractament d'AEIC, administrat amb anterioritat a les sessions d'entrenament, pot facilitar amb la mateixa eficàcia la posterior adquisició de tasques declaratives i no-declaratives (Yoganarasimha et al., 1998). Per tot això, considerem que la manca d'efectes del tractament en la fase de demora 10 segons no pot ser explicada per les característiques quantitatives del tractament.

Una tercera explicació dels resultats obtinguts podria estar relacionada no amb els tipus de condicionament sinó amb el paradigma d'entrenament utilitzat. Com hem comentat, un dels possibles efectes del tractament d'AEIC post-entrenament consisteix en accelerar la consolidació de la memòria, de forma similar a la repetició de l'experiència, però sense augmentar necessàriament el sostre d'execució (Aldavert-Vera et al., 1996; Redolar-Ripoll et al., 2001a). És

a dir, els subjectes tractats aconsegueixen el seu sostre d'execució amb menys sessions d'entrenament que els subjectes control. Aquest fet fa plantejar la possibilitat que els subjectes tractats, que reben la mateixa quantitat d'informació que els control, en puguin treure més profit. D'acord amb aquest punt de vista, una possible explicació de la manca d'efecte facilitador de l'AEIC en aquesta primera fase pot estar relacionada amb que, en el present experiment, l'entrenament és més distribuït (sessions de 6 assajos) que en tots els treballs en els que al nostre laboratori hem observat facilitació (sessions de 10 o més assajos) (Massanés-Rotger et al., 1998; Segura-Torres et al., 1989; 1991). D'aquesta manera, podem pensar que en el present experiment els subjectes dels grups Control han tret el mateix profit de cada sessió d'entrenament que els subjectes tractats, ja que la quantitat d'informació subministrada pot no haver estat suficient per permetre un aprofitament *addicional* per part dels subjectes del grup d'AEIC.

Una darrera possibilitat, que no podem descartar, és que les sessions de DIO que es van donar prèviament a l'inici de l'entrenament hagin tingut algun efecte disruptor sobre l'aprenentatge posterior. De fet, els subjectes del grup Control+DIO mostren una major lateralització de la resposta que la resta de subjectes, especialment en la fase de sortida inversa. En general, aquesta conducta (una clara preferència per entrar en un dels dos braços a la carrera de lliure elecció) és pròpia dels estadis inicials d'aprenentatge, però desapareix a mesura que els subjectes adquireixen l'aprenentatge d'alternança. Si considerem alguns resultats que posen de manifest una relació entre el sistema dopaminèrgic i la conducta de lateralització (Alonso, Navarro, Santana i Rodríguez, 1997; Castellano, Díaz-Palarea, Barroso i Rodríguez, 1989), podem interpretar que les sessions de DIO han pogut facilitar la perseverança en la conducta de lateralització i, en conseqüència, dificultar l'aprenentatge. En el grup d'AEIC, aquest efecte disruptor de les sessions de DIO podria haver estat compensat pels possibles efectes facilitadors atribuïts al tractament post-entrenament. Aquesta suma d'efectes contraris podria també explicar la manca d'efectes facilitadors del tractament en aquesta primera fase de l'aprenentatge.

2.4.2. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de demora 30 segons (augment de demanda de memòria de treball)

L'augment de la demora entre carreres de 10 a 30 segons sembla afectar per igual a tots els grups, ja que tampoc s'observen diferències significatives entre grups en aquesta segona fase en cap de les dues variables dependents analitzades. Tots els subjectes comencen aquesta fase havent adquirit ja l'aprenentatge d'alternança en la fase anterior (recordem que només s'iniciava una nova fase un cop assolit el criteri d'aprenentatge en la fase anterior). El fet de que, en aquesta segona fase, tots els grups assoleixen el criteri d'aprenentatge en un número de sessions significativament inferior a les necessàries en la primera fase i realitzin un major número d'encerts per sessió, ens indica que els subjectes fan ús de la informació adquirida durant la primera fase per resoldre aquesta segona fase, i que el tractament d'AEIC post-entrenament no ha facilitat especialment aquesta transferència positiva d'una situació d'aprenentatge a l'altra.

Considerem que existeixen dues explicacions principals, no necessàriament incompatibles, de la manca d'efectes de l'AEIC en aquesta fase de demora 30 segons. La primera fa referència a que el major requeriment en la memòria de treball que caracteritza aquesta fase no ha suposat una dificultat per als subjectes, ja que assoleixen el criteri d'aprenentatge més ràpidament que en la fase de 10 segons. Així, malgrat que l'adaptació a les noves condicions no és immediata (en conjunt, els subjectes necessiten més de dues sessions d'adquisició, el mínim requerit, per assolir el criteri d'aprenentatge), aquest és fàcilment i ràpidament assolit per tots els grups. En aquestes condicions, un possible tractament facilitador com l'AEIC es troba amb un terra que no permet avaluar els seus efectes. El fet de que en el present experiment l'augment de la memòria de treball no hagi suposat un augment en la dificultat de la tasca, pot ser explicat pel fet de que en el cas de l'aprenentatge d'alternança en laberint en T, els subjectes semblen suportar demores entre carreres

molt més llargues, fins a minuts, possiblement per la gran disponibilitat de claus que faciliten el record de l'última posició visitada (Steckler et al.1998).

La segona explicació de la manca d'efectes de l'AEIC és que, tal com esperàvem, el tractament administrat post-entrenament no tingui efectes específics sobre la memòria de treball. Cal considerar que el fet de que el tractament hagi estat administrat immediatament després de cada sessió, i no en l'interval entre carreres, no permet avaluar els efectes de l'AEIC específics sobre la memòria de treball, ans bé sobre la consolidació de la memòria entre assajos. En definitiva, els nostres resultats no ens permeten desestimar la possibilitat de que, utilitzant un temps de demora més llarg i administrant el tractament en l'interval entre les dues carreres que componen un assaig, l'AEIC pugui també ser capaç de modular altres aspectes i sistemes de la memòria, com la memòria de treball.

2.4.3. Efectes del tractament d'AEIC post-entrenament sobre la fase de sortida inversa (expressió flexible de l'aprenentatge)

El tractament d'AEIC ha facilitat significativament l'execució de l'aprenentatge d'alternança en la fase de sortida inversa. Aquesta facilitació s'observa tant en la comparació directa de l'execució del grup d'AEIC amb els grups Control, com en la diferent evolució del grup tractat al llarg de les fases d'aprenentatge respecte dels grups no tractats. Així, mentre que l'execució dels grups Control empitjora en aquesta tercera fase, ja que necessiten més sessions per assolir el criteri d'aprenentatge que en la fase de demora 30 segons, els subjectes del grup d'AEIC requereixen un número similar de sessions. De fet, podem considerar que l'execució dels grups Control en la fase

de sortida inversa és igual a l'observada en la primera fase de l'aprenentatge (demora 10 segons), quan no s'havia assolit encara l'aprenentatge d'alternança.

Un aspecte a destacar és que no existeix correlació entre l'execució dels animals en les tres diferents fases d'aprenentatge. Això es pot interpretar com que els subjectes que presenten una major facilitat per assolir el criteri en alguna de les fases no han de ser necessàriament els que també mostrin més facilitat per assolir el criteri les altres fases. Així doncs, molt possiblement, les demandes cognitives de cadascuna de les fases siguin independents. Com que el tractament d'AEIC post-entrenament només ha facilitat la fase de sortida inversa, podem suggerir que l'AEIC podria haver facilitat la demanda cognitiva específica d'aquesta fase. Donat que en aquesta tercera fase la tasca únicament es pot resoldre amb èxit fent ús d'estratègies d'orientació espacial (seguint claus espacials extra-laberint o al·locèntriques), una primera possibilitat és que el tractament d'AEIC hagi facilitat l'ús d'aquest tipus d'estratègies en contra de l'ús d'altres estratègies (com, per exemple, seguir claus intra-laberint o egocèntriques). Tanmateix, considerem que aquesta explicació no és del tot convincent. En primer lloc, perquè com que els rosegadors mostren una preferència natural per l'ús d'estratègies al·locèntriques per resoldre tasques de tipus declaratiu (Aggleton, Neave, Nagle i Sahgal, 1995; Bussey, Muir i Aggleton, 1999), el tractament d'AEIC no aportaria cap avantatge significatiu. En segon lloc, perquè està clarament provada la capacitat del tractament d'AEIC per facilitar, precisament, aprenentatges que requereixen de l'ús d'estratègies no-declaratives.

En qualsevol cas, no podem descartar que en les dues primeres fases els animals guessin la conducta a partir de claus al·locèntriques i egocèntriques de forma combinada. De fet, s'ha pogut comprovar com durant l'adquisició d'una tasca d'aprenentatge espacial els subjectes poden fer ús

d'ambdós tipus de claus (Whishaw i Mittleman, 1986), especialment quan la codificació espacial ja ha estat establerta (Foreman, 1985). En les dues primeres fases de l'experiment, la informació proporcionada per ambdós tipus de claus era congruent (és a dir, l'animal podia fer la seva elecció tant en funció del record de l'última localització visitada com en funció del record del sentit de l'últim gir, dreta o esquerra). En aquesta tercera fase, en canvi, l'animal ha de deixar d'usar les claus egocèntriques i guiar la seva conducta únicament per claus allocèntriques. Aquesta sobtada incongruència entre els dos tipus de claus, que sens dubte pot haver dificultat l'assoliment del criteri d'aprenentatge, únicament pot ser resolta fent un ús flexible de la informació emmagatzemada. La flexibilitat de resposta és un element definitori de les memòries declaratives (Eichenbaum, 1999). En tasques espacials, com el laberint d'aigua de Morris, l'expressió flexible de l'aprenentatge es pot avaluar variant el punt de sortida en els diferents assajos (Eichenbaum et al., 1990), ja que aquesta manipulació requereix que l'animal utilitzi noves rutes de navegació, guiant-se únicament per l'ús de claus allocèntriques. De forma similar, podem considerar que la inversió del punt de sortida en la fase de sortida inversa d'aquest experiment és una prova d'expressió flexible de la memòria. El fet de que el punt de sortida només s'inverteixi en un 50% de les carreres de lliure elecció, fa impossible que l'animal pugui resoldre aquesta tercera fase simplement realitzant un nou aprenentatge (per exemple, a la carrera de lliure elecció girar cap al mateix costat que a la carrera d'elecció forçada, i no al costat contrari com a les fases de demora 10 i 30 segons), assegurant-nos així de que l'animal, per resoldre la tasca amb èxit, necessàriament ha de fer un ús flexible de l'aprenentatge d'alternança adquirit en les fases anteriors. Per tant, ja que els subjectes del grup d'AEIC s'adapten més ràpidament que la resta a les noves exigències de la tasca en la fase de sortida inversa, una segona possibilitat és que el tractament d'AEIC post-entrenament hagi facilitat l'ús flexible de la memòria. També a favor d'aquesta possibilitat està el fet que el tractament d'AEIC no ha facilitat específicament els assajos de sortida inversa, sinó l'ús flexible de la informació d'acord amb la demanda específica de cada tipus d'assaig (sortida inversa o no).

Finalment, una darrera possibilitat a considerar és que la facilitació observada de la fase de sortida inversa no sigui deguda als efectes post-entrenament de l'AEIC sobre la consolidació de la memòria, sinó conseqüència de la cronicitat del tractament d'AEIC. Cal tenir en compte que els subjectes, quan arriben a aquesta tercera fase, han rebut varies sessions de tractament. A favor d'aquesta possibilitat, s'ha demostrat que un tractament sostingut d'AEIC (consistent en 10 sessions de 15 minuts, una diària) és capaç de facilitar la posterior adquisició d'un aprenentatge d'alternança en laberint en T (versió contínua) (Yoganarasimha et al., 1998). A més a més, s'ha posat de manifest que el tractament perllongat d'AEIC té importants efectes plàstics sobre la morfologia de les neurones d'algunes regions del cervell com, per exemple, un augment en el número de dendrites i de la densitat d'espines dendrítiques en l'àrea CA3 de l'hipocamp (Shankaranarayana Rao et al., 1993; 1998a; 1998b). Degut a la crítica importància de l'hipocamp per a la flexibilitat de resposta, no podem descartar, per tant, que els efectes facilitadors del tractament d'AEIC sobre la fase de sortida inversa siguin deguts als efectes acumulatius del tractament continuat d'AEIC.

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

En la prova de retenció a llarg termini, que consistia en una única sessió de 6 assajos d'ídèntiques característiques a les de la fase de sortida inversa, no es van observar diferències significatives entre grups en la variable encerts. Malgrat que tots els grups mantenen la seva execució en la prova als 15 dies respecte de la fase de sortida inversa, en la retenció a llarg termini el grup d'AEIC deixa

de ser millor que la resta. Això fa suggerir que, realment, els efectes facilitadors de l'AEIC no s'han mantingut a llarg termini.

En un disseny com el del present experiment, en el que els subjectes són entrenats fins assolir un criteri establert d'aprenentatge, considerem que realitzar una prova de retenció a llarg termini és necessari per estudiar possibles diferències qualitatives en l'emmagatzemament de la informació apresada. És a dir, que subjectes que acaben mostrant una mateixa execució poden haver consolidat l'aprenentatge de forma més o menys eficaç, presentant diferències en la seva retenció a llarg termini. Per tant, el fet de no haver detectat diferències entre grups en la prova de retenció, bàsicament pot ser interpretat com que, en realitat, el tractament d'AEIC no ha afectat a l'emmagatzemament de la informació, resultant en una manca d'efectes específics sobre la consolidació a llarg termini de la informació. Partint d'aquesta idea, resultats de treballs previs del nostre laboratori, en els que els subjectes són entrenats en un nombre fix de sessions i en els que s'observa una millor execució dels subjectes tractats en la prova de retenció (Massanés-Rotger et al., 1998; Segura-Torres et al., 1988; 1991), poden ser interpretats com un manteniment de les diferències observades en la fase d'adquisició, però no com un efecte específic del tractament sobre els processos de consolidació a llarg termini de la memòria. Tanmateix, no podem descartar que si l'AEIC fos administrada durant el període de consolidació a llarg termini pogués tenir un efecte específic sobre el mateix.

En conclusió, doncs, podem dir que el tractament d'AEIC post-entrenament ha facilitat l'expressió flexible de l'aprenentatge d'alternança, però no la seva adquisició ni la seva retenció a llarg termini. Aquesta facilitació de l'expressió flexible d'un aprenentatge podria ser deguda a la suma dels efectes a curt termini i a llarg termini del tractament d'AEIC al llarg de totes les fases d'adquisició de l'aprenentatge d'alternança en laberint en T.

DISCUSSIÓ GENERAL I CONCLUSIONS

IV. DISCUSSIÓ GENERAL I CONCLUSIONS

1. DISCUSSIÓ GENERAL

Els resultats del present treball, considerats en conjunt, suposen una generalització dels efectes facilitadors de l'AEIC de l'hipotàlem lateral sobre els processos d'aprenentatge i memòria, prèviament establerts en subjectes joves i en memòries de tipus no-declaratiu (condicionament clàssic, instrumental, emocional...). En concret, en el present treball s'ha posat de manifest que l'AEIC també és capaç de facilitar la memòria en subjectes vells, sense deteriorament cognitiu, i de millorar la memòria declarativa hipocamp-dependent.

El fet de que l'AEIC post-entrenament hagi estat capaç de facilitar la memòria en subjectes vells ens permeten suggerir que aquest tractament actua sobre mecanismes naturals implicats en la consolidació de la memòria que es mantenen encara funcionals en la vellesa. Encara que els resultats de l'Experiment 1 podrien ser interpretats en el sentit de que aquests mecanismes són menys modulables en animals vells, ja que l'efecte facilitador en les rates velles sembla menor que en les rates joves, dades d'un recent experiment (Redolar-Ripoll et al., 2001b) recolzen la hipòtesi de que les diferències observades en l'Experiment 1 entre animals tractats joves i vells poden ser explicades pels diferents paràmetres de tractament utilitzats. Així, si s'administra la mateixa quantitat de trens d'AEIC a les rates velles que a les joves, els efectes facilitadors del tractament són igualment potents en ambdós grups d'edat.

En aquest context, s'ha suggerit que l'AEIC podria actuar de forma similar a la repetició de l'experiència, reproduint de forma artificial els canvis neurobiològics que s'esdevenen com a conseqüència del propi entrenament (Coulombe i White, 1980; Redolar-Ripoll et al., 2001a). Així, segons aquesta idea, l'efecte facilitador de l'AEIC post-entrenament podria consistir

bàsicament en una acceleració del procés natural de consolidació de la memòria, permetent als subjectes tractats aconseguir el mateix nivell d'execució que els subjectes no tractats amb menys entrenament. Les dades del present treball, especialment les de l'Experiment 2, recolzen aquesta idea ja que, com hem vist, tots els subjectes són capaços d'assolir un exigent criteri d'aprenentatge al final de l'entrenament, però els subjectes tractats amb AEIC requereixen un menor nombre de sessions per assolir aquest criteri en la fase de Sortida Inversa. Malgrat que el disseny de l'Experiment 1 no ens permet verificar en rates velles aquesta hipòtesi de l'efecte accelerador de l'AEIC, considerem que aquest efecte és també possible en rates velles. Aquesta hipòtesi es veu suportada principalment pel fet de que en l'Experiment 1 els animals control s'igualen amb els tractats amb AEIC en la prova de retenció. A més a més, resultats recents del nostre laboratori han posat de manifest que les rates velles tractades, quan no presenten signes de senilitat, també assoleixen un exigent criteri d'aprenentatge en un menor número de sessions d'entrenament que les no tractades (Redolar-Ripoll, 2001b).

L'altre aspecte a destacar del present treball és que l'AEIC sembla constituir un tractament modulador positiu no només d'un determinat sistema de memòria, com el múltiple no-declaratiu implicat en els condicionaments d'evitació, sinó que també s'ha mostrat capaç de facilitar alguns aspectes del sistema de memòria declarativa dependent de l'hipocamp. Això significa, per una banda, que l'activació del FPM pel tractament d'AEIC afecta, directa o indirectament, a com a mínim dos sistemes de memòria anatòmicament diferenciats, i, per tant, a múltiples regions cerebrals (com poden ser l'hipocamp, l'amígdala o l'estriat dorsal). Per altra banda, podem dir que l'AEIC molt probablement no actui modulant aspectes particulars d'un tipus d'aprenentatge com, per exemple, modificant les propietats reforçants d'un estímul o facilitant una resposta motora determinada, sinó modulant aspectes més generals comuns a diferents tipus d'aprenentatge. Aquesta idea es veu recolzada per un conjunt de dades experimentals que posen de manifest que l'AEIC del FPM produeix una activació d'àmplies regions corticals i subcorticals, mesurada tant a nivell electrofisiològic (Newman and Feldman, 1964), com metabòlic (Harley et al., 1995). Recents estudis, utilitzant la tècnica de marcatge de l'expressió de la proteïna c-Fos per immunohistoquímica, també han posat de manifest com l'AEIC del FPM activa nombroses estructures subcorticals telencefàliques,

diencefàliques i troncoencefàliques, com l'amígdala, el caudat-putamen o el *locus coeruleus* (Arvanitogiannis, Flores, Pfaus i Shizgal, 1996; Arvanitogiannis, Flores i Shizgal, 1997; Arvanitogiannis, Tzschentke, Riscaldino, Wise i Shizgal, 2000), que semblen estar relacionades amb diferents sistemes de memòria. Així mateix, estudis de marcatge amb autorradiografia i c-Fos han mostrat com l'AEIC de l'HL també activa àrees corticals com, per exemple, escorces sensorials, l'escorça prefrontal medial, i les escorces límbiques òrbitofrontal i cingolada (Ackermann, Kemp i Baxter, 2001). L'estimulació del sistema del reforç del FPM, a més, sembla afectar a múltiples sistemes d'arousal. Així, per una banda, s'ha observat que l'AEIC del FPM no només activa la pròpia via dopaminèrgica mesolímbica, crítica pels seus efectes reforçants, (Shultz, 2000), sinó que també sembla regular l'excitabilitat de neurones colinèrgiques del prosencèfal basal, relacionades amb diferents funcions dels sistemes d'arousal (Sarter and Bruno, 2000). Per altra banda, s'ha pogut observar com l'AEIC de l'HL augmenta els nivells de diversos neurotransmissors excitatoris a diverses regions corticals i a l'hipocamp (Shankaranarayana Rao, et al., 1998c).

En conclusió, el conjunt de dades obtingut en el present treball recolza la hipòtesi de que l'AEIC facilita la consolidació de la memòria a través de l'acceleració de processos fisiològics naturals subjacents. L'AEIC podria actuar modulant l'activació d'un o diversos sistemes d'arousal cerebrals, de forma que el seu substrat neuroanatòmic d'acció no sembla ser específic d'un únic sistema de memòria (declaratiu vs. no-declaratiu), sinó que, al trobar-se distribuït per àmplies regions cerebrals, es capaç d'afectar a característiques comuns a diverses tasques d'aprenentatge dependents de diferents estructures cerebrals.