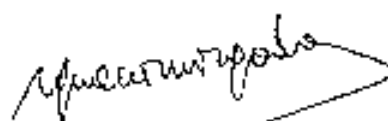
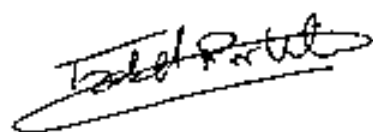


DAVID COSTA I MISERACHS

**EFFECTES DE L'ADRENALINA SOBRE
L'ADQUISICIÓ I LA RETENCIÓ A LLARG
TERMINI D'UN CONDICIONAMENT
D'EVITACIÓ ACTIVA EN RATES**

Tesi Doctoral co-dirigida per: Dra. Isabel PORTELL CORTÉS
Dr. Ignacio MORGADO BERNAL



Departament de Psicologia de la Salut
Facultat de Psicologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona), 1993

3. EXPERIMENT I

3. EXPERIMENT I

L'objectiu principal d'aquest experiment és determinar com es veuen afectades l'adquisició i/o la retenció a llarg termini (20 dies) d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits per l'administració intraperitoneal de diverses dosis (0.05 i 0.1 mg/kg) d'adrenalina immediatament després de cada sessió de condicionament.

3.1. MATERIAL I PROCEDIMENT

3.1.1. Subjectes

Per a la realització d'aquest experiment es van emprar un total de 59 rates albinas de la soca Wistar procedents del nostre estabulari d'animals experimentals. Tres dies abans de les primeres manipulacions experimentals, cada animal era aïllat en una gàbia individual de material plàstic (42 x 26 x 14 cm) coberta amb una tapa d'encreixat metàl·lic. A l'inici del procés experimental, l'edat mitjana dels subjectes, expressada en dies, era de 92.47 (DE=3.61), i el seu pes mitjà, de 412.81 grams (DE=42.99). Durant els períodes entre sessions els animals van restar sempre a l'estabulari del nostre laboratori a una temperatura ambient (21-25°C) i humitat (40-70%) constants, sota un cicle de llum-fosc artificialment controlat (12 x 12 h) i amb aigua i menjar *ad libitum*.

3.1.2. Adaptació a la manipulació i a la gàbia d'evitació activa

Per a l'entrenament dels animals en la tasca d'evitació activa de dos sentits, s'emprà una gàbia convencional (Shuttle-box, Campden Instruments Ltd., model 450) de 48.5 cm de longitud, 20.7 cm d'alçada i 23.1 cm d'amplada (figura 3.1.1), instal·lada dins d'una caixa d'aïllament que estava dotada d'un petit extractor que renovava l'aire de dintre la caixa i produïa un suau soroll constant de fons. Abans

d'iniciar la fase de condicionament, es van dur a terme dues sessions d'adaptació (una per dia), de 10 minuts cadascuna, a la gàbia experimental. De la mateixa manera, just abans de la primera sessió de condicionament, es va realitzar un tercer període d'adaptació també de 10 minuts. Durant aquestes sessions, els subjectes restaven en lliure deambulació per la gàbia d'evitació, i s'enregistrava el nombre de carreres que feien els animals d'un compartiment a un altre de la gàbia de condicionament.

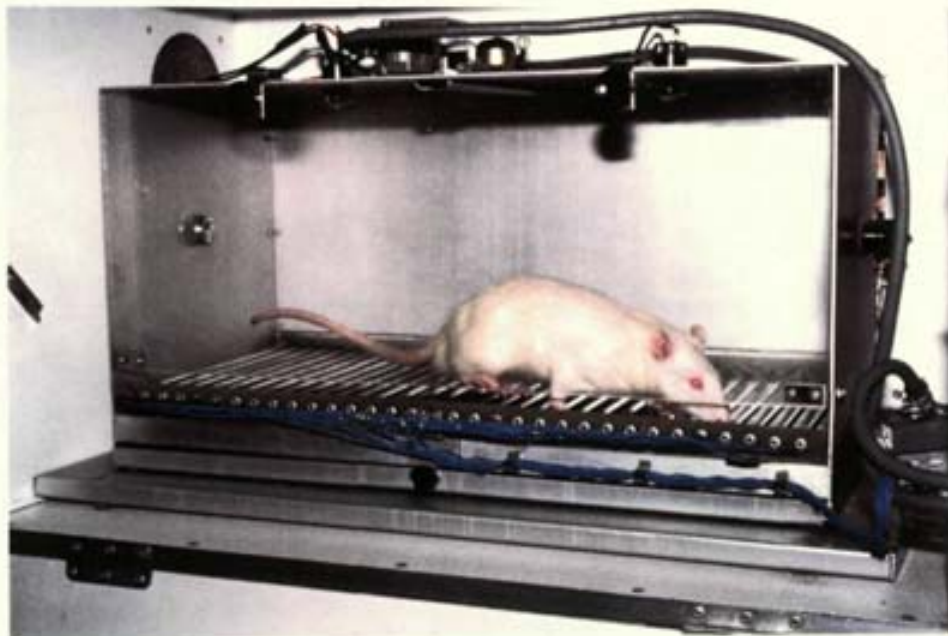


Figura 3.1.1. Gàbia utilitzada per al condicionament distribuït d'evitació activa de dos sentits.

Segons diversos autors, el fet de realitzar unes sessions d'adaptació a la gàbia experimental abans de les sessions de condicionament pot pal·liar els possibles efectes interferents sobre l'aprenentatge causats per l'exposició a estímuls nous (Dieter, 1977; McAllister, McAllister, Dieter i James, 1979). A més, sembla que l'exploració de la gàbia de condicionament prèviament a l'entrenament fa disminuir la freqüència d'aparició de pseudo-evitacions i, d'aquesta manera, pot minimitzar o evitar la

possible contaminació en la taxa d'evitacions (McAllister, McAllister, Dieter i James, 1979).

Durant la fase d'adquisició (vegeu 3.1.3), calia administrar als subjectes diverses substàncies mitjançant una injecció intraperitoneal. Aquesta via d'administració invasiva i la manipulació necessària per dur-la a terme podien provocar per si mateixes algun efecte sobre el condicionament d'evitació activa de dos sentits, que enmascarés l'efecte de les substàncies administrades. Per tal de reduir al màxim els possibles efectes del procediment d'administració de la substància, vam adaptar els animals a la manipulació que es realitzaria després de cada sessió de condicionament. Així doncs, es van realitzar dues sessions d'adaptació (una per dia) en les quals els subjectes eren manipulats per dues vegades com si s'els hi administrés alguna substància per via intraperitoneal, però no rebien cap injecció. Aquestes sessions d'adaptació a la manipulació es realitzaven 45 minuts abans que les adaptacions a la gàbia d'evitació.

3.1.3. Adquisició de l'aprenentatge.

La fase d'adquisició de l'aprenentatge s'iniciava al cap de dos dies d'haver finalitzat la segona sessió d'adaptació a la manipulació i a la gàbia de condicionament. La tasca d'aprenentatge en la qual es va entrenar els subjectes consistia en un condicionament operant d'evitació activa de dos sentits distribuït en 5 sessions experimentals de 10 assaigs cadascuna, separades entre elles per un període d'aproximadament 24 hores. L'estímul condicionat consistia en un to de 1000 Hz i 80 db d'intensitat i de 3 segons de durada. L'estímul incondicionat aversiu era un xoc elèctric de 0.5 mA d'intensitat administrat a les potes de l'animal a través del terra

enreixat de la gàbia d'evitació activa. L'estímul aversiu tenia una durada màxima de 30 segons i s'acabava quan el subjecte canviava de compartiment ("Resposta de Fugida"). Quan l'animal experimental ja havia associat el so amb el xoc, la simple presentació del so ocasionava el canvi de compartiment, i d'aquesta manera el subjecte evitava la presència de l'estímul incondicionat ("Resposta d'Evitació"). El programa de condicionament dins de cada sessió era d'interval variable amb un rang de entre 50 i 70 segons. Durant els períodes entre-assaigs s'enregistrava el nombre de carreres que cada subjecte experimental realitzava passant d'un compartiment a l'altre de la gàbia d'evitació (carreres entre-assaig). Així, doncs, en cada sessió d'adquisició de l'aprenentatge es mesuraven el nombre total de carreres entre-assaig i el nombre total de respostes d'evitació. Aquesta última mesura és el que entenem com a nivell d'adquisició en cada sessió. Totes les sessions d'adquisició es portaven a terme entre les 8:30 i les 11 hores del matí.

A l'inici de la fase d'adquisició, els subjectes van ser distribuïts a l'atzar en els 4 grups següents:

- 1) **Adr 0,05:** Els subjectes d'aquest grup rebien, immediatament després de cada sessió de condicionament, una injecció intraperitoneal de 0.05 mg d'adrenalina per cada 1000 g de pes de l'animal, dissolta en aigua destil·lada. El volum total de la injecció era de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.

- 2) **Adr 0,1:** Els subjectes d'aquest grup rebien, immediatament després de cada sessió de condicionament, una injecció intraperitoneal de 0.1 mg d'adrenalina per cada 1000 g de pes de l'animal, dissolta en aigua destil·lada. El volum total de la injecció era de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.

- 3) **Vehicle**: Els subjectes d'aquest grup rebien, immediatament després de cada sessió de condicionament, una injecció intraperitoneal d'aigua destil·lada d'un volum de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.

- 4) **Control**: Després cada sessió de condicionament els subjectes d'aquest grup eren retornats a la seva gàbia sense cap altre manipulació.

Aquest darrer grup es va incloure per tal de controlar l'efecte del mètode d'administració del tractament sobre l'aprenentatge de la tasca. Malgrat que la majoria d'experiments d'aquest tipus no inclouen un grup sense cap mena de tractament, considerem que la simple injecció intraperitoneal d'una substància inòcua, com pot ser l'aigua destil·lada, pot produir una alliberació hormonal que interfereixi amb el possible efecte de l'adrenalina administrada en els grups experimentals. D'aquesta manera, encara que els grups tractats amb adrenalina només poden ser directament comparats amb el grup VEHICLE, el fet de tenir un grup control sense injecció pot ajudar a interpretar els resultats obtinguts.

3.1.4. Retenció a llarg termini de l'aprenentatge

Es va dur a terme una prova de retenció a llarg termini (RLT) transcorreguts 20 dies des de l'última sessió d'adquisició. Aquesta prova va consistir en una única sessió de 10 assaigs d'evitació activa de dos sentits de les mateixes característiques que les sessions de condicionament de la fase d'adquisició. En aquesta sessió de retenció també es mesurava el nombre total de respostes d'evitació, així com el nombre total de carreres entre-assaig.

3.1.5. Resum del disseny experimental

FASE EXPERIMENTAL	SESSIONS	GRUP EXPERIMENTAL			
		ADR 0.05	ADR 0.1	VEHICLE	CONTROL
ADAPTACIO	1	MANIPULACIO + 10' GABIA DE CONDICIONAMENT			
	2				
DESCANS	2 DIES				
ADQUISICIO	1	10' ADAPTACIO GABIA (només 1r. dia) + ENTRENAMENT (10 assaigs) + 0.05 mg/kg ADRENALINA (ip)	10' ADAPTACIO GABIA (només 1er dia) + ENTRENAMENT (10 assaigs) + 0.1 mg/kg ADRENALINA (ip)	10' ADAPTACIO GABIA (només 1er dia) + ENTRENAMENT (10 assaigs) + VEHICLE (ip)	10' ADAPTACIO GABIA (només 1er dia) + ENTRENAMENT (10 assaigs)
	2				
	3				
	4				
	5				
DESCANS	20 DIES				
RETENCIO	1	10 assaigs gàbia evitació			

3.2. RESULTATS

3.2.1. Estat dels subjectes

Del total de 59 subjectes utilitzats en aquest primer experiment, 11 van ser-ne exclosos per haver presentat una conducta d'adquisició irregular (absència de resposta en més del 50% dels assaigs en almenys 3 sessions d'entrenament o en una de les 2 últimes sessions), restant així 48 subjectes (12 animals per grup). D'aquests animals restants cap va haver de ser eliminat per presentar alguna anomalia observable que hagués pogut alterar el seu comportament.

En la taula 3.2.1 s'indiquen els valors mitjans i les desviacions estàndar dels pesos dels animals de cada grup durant les sessions experimentals. Aquests valors estan representats en la figura 3.2.1, en la qual es pot observar com el pes mitjà té tendència a augmentar al llarg de tot l'experiment de forma similar per a tots els grups, amb increments més marcats en els períodes de descans entre fases. Una sèrie d'anàlisis de la variància mixte (MANOVA) realitzades per estudiar l'evolució del pes en cada fase experimental i en el canvi d'una fase a una altra, van confirmar que tots els grups van mantenir constant el seu pes durant la fase d'adaptació, i van mostrar un lleuger increment lineal durant la fase d'adquisició (Contrast "Polynomial" (equació de 1r grau): $F(1,44)=4.98$, $p=0.031$). Pel que fa a l'evolució del pes d'una fase experimental a una altra, tots els grups van mostrar un augment significatiu del pes el primer dia de la fase d'adaptació respecte al pes de l'aïllament ($F(1,44)=16.79$, $p<0.001$), el primer dia de condicionament respecte a l'últim dia d'adaptació ($F(1,44)=108.88$, $p<0.001$), i el dia de la prova de retenció respecte a l'últim dia de condicionament ($F(1,44)=302.44$, $p<0.001$). Aquests notables increments del pes

entre fases experimentals resulten lògics, ja que aquestes estaven separades per períodes de descans.

Així doncs, ni existien diferències en el pes mitjà dels grups en l'inici de l'experiment, ni la variable pes va ser afectada diferencialment pel tractament propi de cada grup al llarg de tot l'experiment.

Taula 3.2.1. Pes mitjà de cadascun dels grups experimentals abans de cadascuna de les sessions. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans en grams i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

SESSIONS EXPERIMENTALS	GRUP			
	CONTROL	VEHICLE	ADR 0.05	ADR 0.1
AILLAMENT 1	407.5 (37.2)	414.3 (33.27)	418.5 (38.3)	410.9 (62.1)
AILLAMENT 2	408.7 (36.5)	418.1 (33.1)	422.5 (39.2)	413.7 (59.8)
ADAPTACIO 1	421.5 (44.5)	422.3 (31.9)	428.0 (38.7)	419.1 (59.6)
ADAPTACIO 2	417.8 (37.9)	425.8 (32.6)	430.8 (40.1)	423.5 (58.4)
ADQUISICIO 1	425.4 (39.0)	435.8 (32.6)	438.9 (40.0)	432.3 (57.2)
ADQUISICIO 2	424.8 (38.4)	436.9 (34.1)	440.1 (41.5)	431.5 (62.3)
ADQUISICIO 3	426.5 (39.4)	437.1 (33.0)	442.7 (41.4)	431.6 (61.7)
ADQUISICIO 4	424.5 (38.3)	437.3 (34.0)	442.7 (40.9)	431.5 (60.9)
ADQUISICIO 5	426.7 (38.3)	439.6 (34.9)	442.7 (40.6)	431.7 (57.2)
RETENCIO 20 DIES	463.0 (43.2)	472.1 (41.3)	475.2 (45.0)	475.3 (62.3)

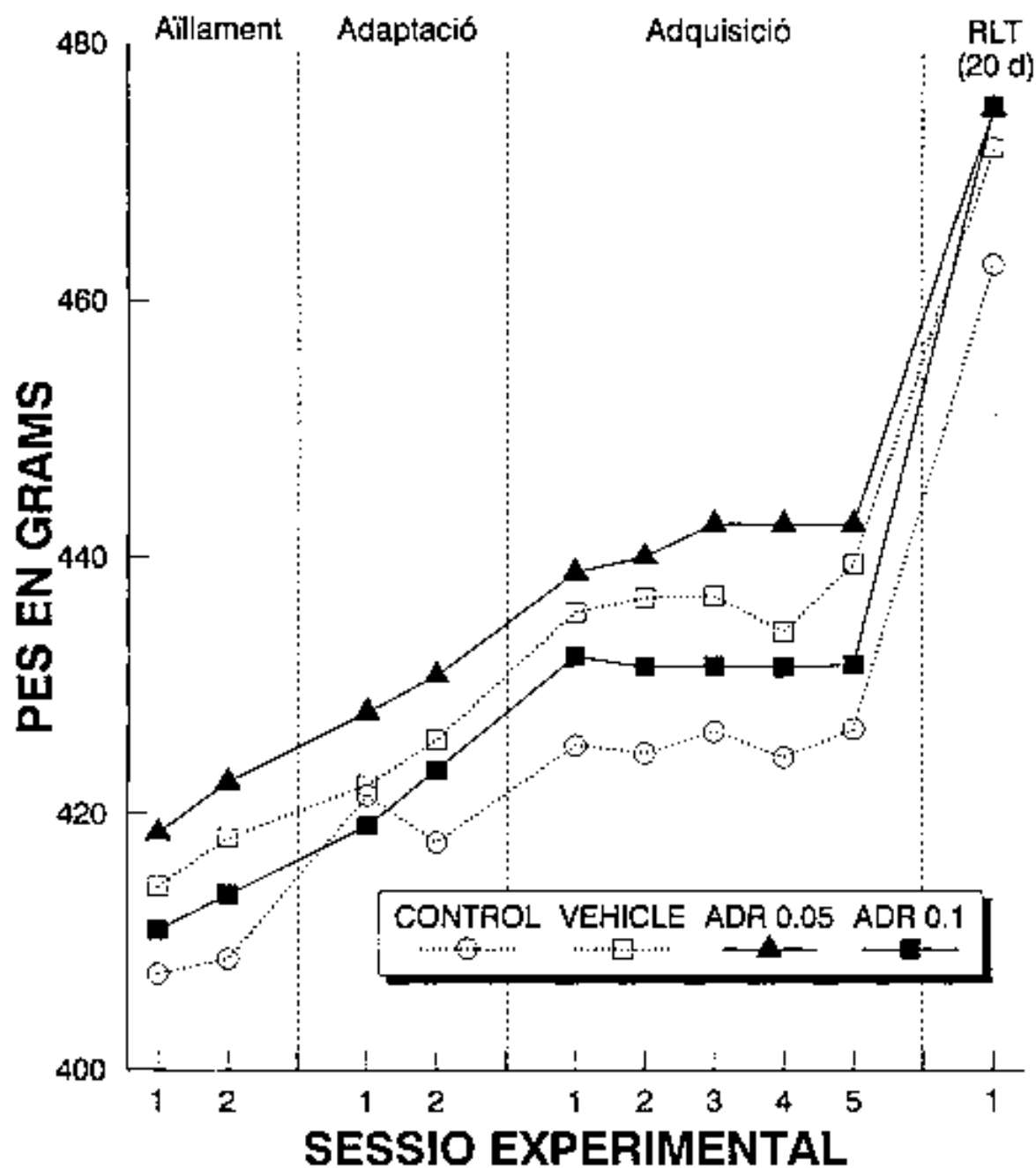


Figura 3.2.1. Evolució del pes mitjà dels subjectes dels diferents grups experimentals al llarg de totes les fases experimentals.

3.2.2. Activitat a la gàbia d'evitació activa de dos sentits durant les sessions d'adaptació

El nombre de carreres entre els dos compartiments de la gàbia d'evitació activa durant les tres sessions de 10 minuts de lliure deambulació (2 sessions d'adaptació prèvies a la fase d'adquisició més una tercera just abans de començar el primer assaig el primer dia de condicionament, vegeu 3.1.3), va ser considerat com un índex de l'activitat locomotora basal (prèvia al tractament) de cada animal.

A la taula 3.2.2 es mostren els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre de carreres realitzades a la gàbia d'evitació activa de dos sentits, per a cada grup experimental en cadascuna de les 3 sessions de lliure deambulació. Els valors referents a les mitjanes dels grups estan representats en la figura 3.2.2.

Taula 3.2.2. Nombre de carreres entre els dos compartiments de la gàbia d'evitació activa en cadascuna de les 3 sessions d'adaptació (inclosa la del primer dia d'entrenament), per a cada grup experimental. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

SESSIONS ADAPTACIÓ	GRUP EXPERIMENTAL			
	CONTROL	VEHICLE	ADR 0.05	ADR 0.1
Sessió 1	38.7 (9.3)	35.9 (11.6)	35.7 (12.4)	31.7 (17.0)
Sessió 2	29.4 (13.6)	22.0 (8.9)	22.0 (8.6)	23.5 (11.2)
Sessió 3	25.1 (12.9)	27.8 (14.5)	29.4 (10.0)	21.7 (8.6)

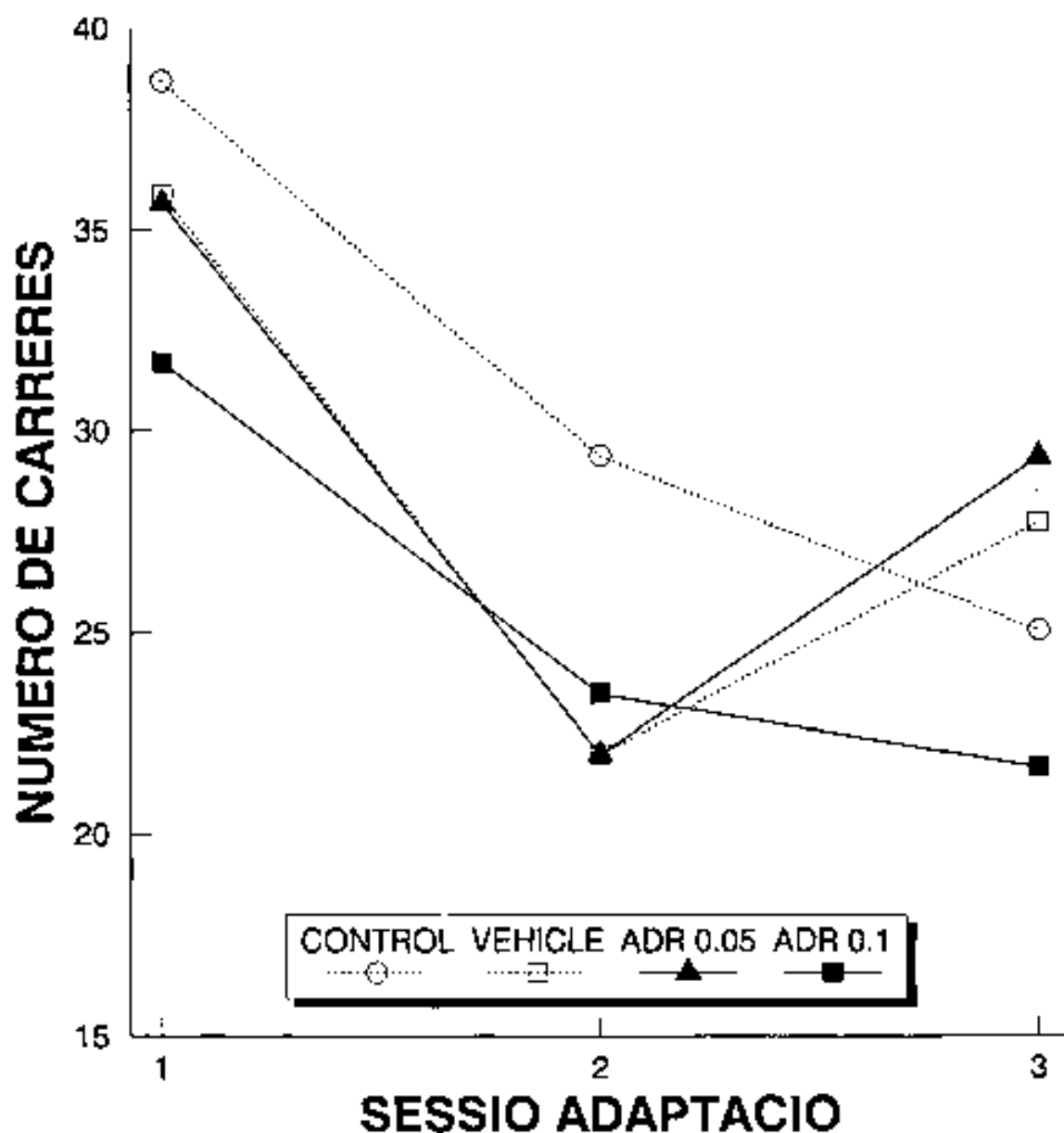


Figura 3.2.2. Nombre mitjà de carreres entre els dos compartiments de la gàbia d'evitació activa de dos sentits, en cadascuna de les tres sessions d'adaptació, per a cada grup experimental.

En aquesta figura pot observar-se una disminució general de les carreres en tots els grups a la segona sessió d'adaptació que, en alguns grups, continua durant la

tercera sessió, mentre que en altres s'observa un lleuger augment del nombre de carreres en la tercera sessió respecte a la segona, probablement degut a què entre la segona i la tercera sessió d'adaptació existien dos dies de descans. Una anàlisi de la variància va posar de manifest que el nombre de carreres realitzades pels subjectes va disminuir de forma similar en tots els grups de la primera a la segona sessió d'adaptació (Contrast "Difference", $F(1,44)=36.26$, $p<0.001$), essent considerat això com un índex de què els animals començaven a adaptar-se a la gàbia de condicionament. Com ja hem suggerit abans, el lleuger increment en el nombre de carreres observat en la tercera sessió d'adaptació respecte a la segona sessió en el grup VEHICLE (Contrast "Helmert" MWITHIN, $F(1,44)=4.03$, $p=0.051$) i en el grup ADR 0.05 (Contrast "Helmert" MWITHIN, $F(1,44)=6.52$, $p=0.014$) va ser degut probablement a que entre aquestes dues sessions d'adaptació van transcórrer dos dies. Encara i així, el nombre de carreres realitzades durant la tercera sessió d'adaptació va ser significativament inferior en tots els grups al de la primera sessió d'adaptació (MANOVA, $F(1,44)=20.12$, $p<0.001$). Per altra banda, no es va detectar cap diferència entre-grups en cap de les sessions, la qual cosa indica que els grups no es van diferenciar en quant a l'activitat locomotora basal.

3.2.3. Adquisició i retenció a llarg termini de l'aprenentatge

A la taula 3.2.3 s'especifiquen les puntuacions directes (nombre de respostes d'evitació) obtingudes per tots els grups en cada sessió d'adquisició i en la sessió de retenció a llarg termini, i a la taula 3.2.4 es mostren els valors mitjans del nombre d'evitacions per cadascun dels grups en cadascuna d'aquestes sessions.

Taula 3.2.3. *Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació de cada subjecte experimental en cadascuna de les sessions d'adquisició i en la sessió de retenció (20 dies) de l'aprenentatge d'evitació activa de dos sentits.*

GRUP	SUBJECTE	ADQUISICIÓ					RETENCIÓ
		1	2	3	4	5	1
Control	1	2	3	3	4	1	2
	2	1	4	8	10	9	6
	3	0	1	5	2	2	3
	4	1	0	0	3	5	2
	5	1	2	5	8	9	9
	6	4	6	5	8	9	10
	7	2	1	8	5	5	5
	8	0	2	1	2	6	6
	9	3	4	6	7	9	9
	10	5	7	9	9	8	9
	11	1	8	9	4	6	8
	12	4	2	7	8	9	8
Vehicle	13	0	2	2	2	1	7
	14	1	4	7	9	8	9
	15	0	1	2	3	3	2
	16	4	1	2	2	2	4
	17	3	2	4	5	3	5
	18	3	5	2	2	3	5
	19	4	7	3	7	7	9
	20	2	6	6	6	7	9
	21	1	2	2	4	6	1
	22	3	8	9	9	10	8
	23	2	5	7	8	9	9
	24	0	0	1	1	2	1
ADR 0.05	25	3	3	7	5	6	4
	26	4	7	9	7	8	9
	27	0	2	4	5	4	5
	28	3	5	5	4	5	5
	29	4	7	9	6	9	8
	30	1	2	6	6	7	5
	31	2	3	7	6	7	9
	32	2	3	7	8	7	8
	33	2	3	5	5	8	8
	34	3	4	7	7	8	9
	35	0	3	6	8	9	8
	36	4	1	9	8	9	8
ADR 0.1	37	0	1	3	1	0	3
	38	0	0	1	4	2	2
	39	2	3	5	9	7	7
	40	2	5	8	8	8	9
	41	2	3	4	4	2	6
	42	3	4	6	6	5	7
	43	0	1	3	3	6	4
	44	2	8	6	8	7	10
	45	1	3	6	5	4	8
	46	1	3	0	0	0	1
	47	2	1	5	3	5	3
	48	1	1	3	4	1	6

Taula 3.2.4. *Número mig d'evitacions per a cada un dels grups experimentals en cadascuna de les sessions d'adquisició i en la sessió de retenció (20 dies) de l'aprenentatge. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.*

SESSIÓ	GRUP EXPERIMENTAL			
	Control	Vehicle	ADR 0.05	ADR 0.1
Adquisició 1	2.0 (1.6)	1.9 (1.5)	2.3 (1.4)	1.3 (0.9)
Adquisició 2	3.3 (2.5)	3.5 (2.6)	3.9 (1.7)	2.4 (2.3)
Adquisició 3	5.5 (2.9)	3.9 (2.6)	6.7 (1.6)	4.1 (2.2)
Adquisició 4	5.8 (2.8)	4.8 (2.9)	6.2 (1.3)	4.5 (2.7)
Adquisició 5	6.5 (2.8)	5.0 (3.0)	7.2 (1.6)	3.9 (2.8)
Retenció (20 dies)	6.4 (2.8)	5.7 (3.1)	7.1 (1.8)	5.5 (2.8)

3.2.3.1. Efectes de la injecció intraperitoneal post-entrenament

Per tal d'estudiar l'efecte del mètode d'administració del tractament (injecció intraperitoneal) sobre l'adquisició i la retenció a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentits, vam comparar el nivell d'adquisició i retenció dels grups CONTROL i VEHICLE.

A la figura 3.2.3 es representen gràficament les corbes d'adquisició i retenció a llarg termini per als grups CONTROL i VEHICLE. En aquesta figura s'observa que el nivell d'adquisició del grup CONTROL va ser una mica superior al del grup VEHICLE; no obstant, una anàlisi de la variància va mostrar que aquestes diferències entre els dos grups no van ser significatives en cap de les sessions d'adquisició ni en

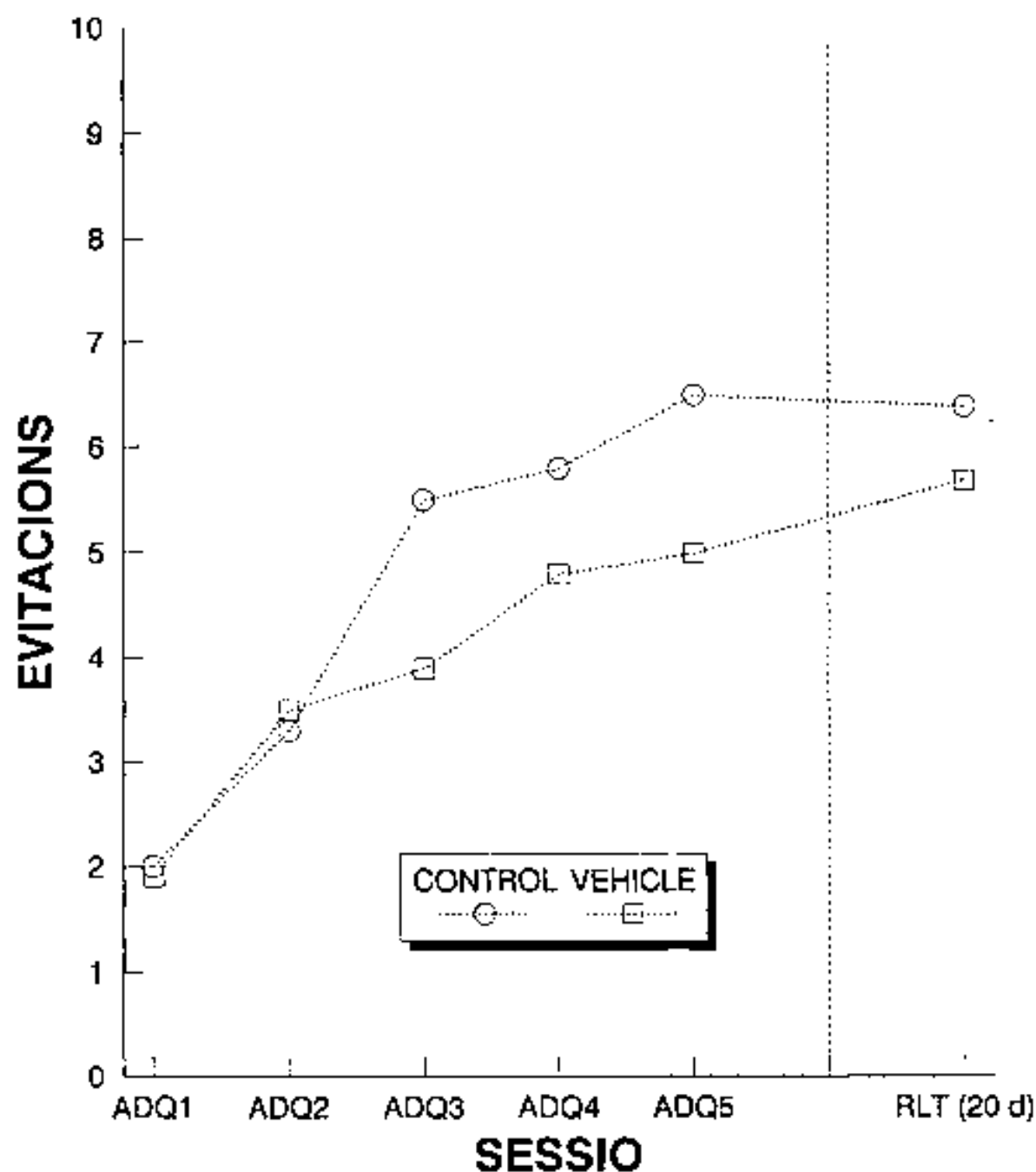


Figura 3.2.3. Nombre mitjà de respostes d'evitació dels grups CONTROL i VEHICLE en cadascuna de les 5 sessions d'adquisició i en la sessió de retenció a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentirs.

la sessió de retenció. El nombre d'evitacions d'ambdós grups augmenta al llarg de les sessions d'adquisició d'una manera significativa (MANOVA, $F(4,88)=19.91$, $p<0.001$), i en la sessió de retenció a llarg termini es manté el nivell assolit en la cinquena sessió d'adquisició. Tampoc s'observen diferències entre els dos grups pel que fa a l'evolució del nivell d'aprenentatge durant les cinc sessions d'adquisició. Així, les corbes d'ambdós grups poden ser ajustades a una funció lineal ascendent (Contrast "Polynomial", $F(1,22)=44.43$, $p<0.001$) amb una petita inflexió de segon grau (Contrast "Polynomial", $F(1,22)=4.41$, $p=0.047$).

3.2.3.2. Efectes de l'administració post-entrenament d'adrenalina

Per tal d'estudiar l'efecte de l'administració post-entrenament d'adrenalina sobre els processos d'aprenentatge i memòria, vam comparar el nombre d'evitacions en les sessions d'adquisició i retenció a llarg termini dels grups tractats amb adrenalina (ADR 0.05 i ADR 0.1) amb el grup al qual s'administrava exclusivament vehicle (VEHICLE).

Com ja hem indicat anteriorment, a la taula 3.2.3 s'especifiquen les puntuacions directes (nombre de respostes d'evitació) obtingudes per cadascun dels subjectes de cada grup experimental, en cada sessió d'adquisició i en la sessió de retenció a llarg termini. Els valors mitjans del nombre d'evitacions per sessió corresponents a cadascun d'aquests tres grups experimentals estan especificats a la taula 3.2.4. Aquests valors estan representats gràficament a la figura 3.2.4.

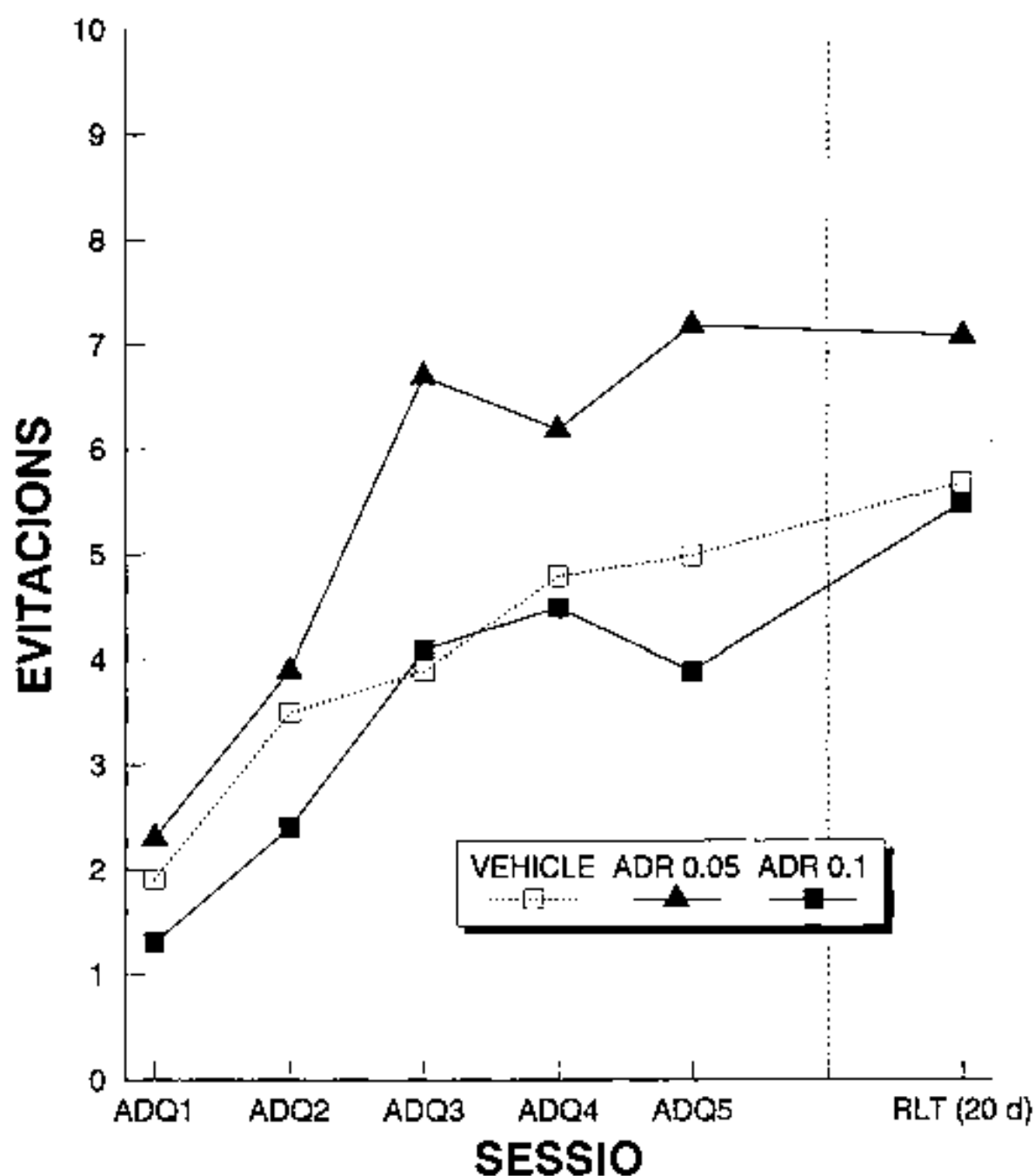


Figura 3.2.4. Nombre mitjà de respostes d'evitació dels grups VEHICLE, ADR 0.05 i ADR 0.1 en cadascuna de les 5 sessions d'adquisició i en la sessió de retenció a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentits.

En aquesta figura podem observar que el grup ADR 0.05 aconsegueix un nivell d'evitacions superior al dels altres dos grups a partir de la tercera sessió d'adquisició. Una anàlisi de la variància general per les cinc sessions d'adquisició va detectar diferències significatives en el factor GRUP ($F(2,33)=3.78$, $p=0.033$), en el factor SESSIO ($F(4,132)=45.05$, $p<0.001$) i en la interacció GRUP x SESSIO ($F(8,132)=2.6$, $p=0.011$). Per tal de determinar les sessions concretes en les quals les diferències entre-grups eren significatives, vam realitzar una anàlisi d'efectes simples. Aquestes anàlisis van indicar l'existència de diferències entre-grups en la tercera ($F(2,33)=5.91$, $p=0.006$) i cinquena ($F(2,33)=5.10$, $p=0.012$) sessions d'adquisició. Una anàlisi més detallada va verificar que aquestes diferències es corresponien a un major nivell d'adquisició del grup ADR 0.05, tant respecte al grup VEHICLE (Contrast "Simple" 3a. sessió $F(1,33)=9.64$, $p=0.004$; 5a. sessió $F(1,33)=4.19$, $p=0.049$), com respecte al grup ADR 0.1 (Contrast "Simple" 3a. sessió $F(1,33)=8.02$, $p=0.008$; 5a. sessió $F(1,33)=9.91$, $p=0.003$). No es va observar cap diferència significativa entre els grups VEHICLE i ADR 0.1 en cap de les sessions d'adquisició.

Pel que fa a l'evolució de l'aprenentatge al llarg de les cinc sessions d'adquisició, no es van detectar diferències significatives entre els tres grups experimentals. Les corbes d'aprenentatge dels grups poden ajustar-se a una funció linial ascendent (Contrast "Polynomial" $F(1,33)=77.63$, $p<0.001$) amb una inflexió de segon grau (Contrast "Polynomial" $F(1,33)=32.28$, $p<0.001$). Així doncs, sembla que les diferències entre els grups no són degudes a una diferència en l'evolució de l'adquisició, sinó a un augment del pendent de la corba.

A la taula 3.2.4 i a la figura 3.2.4 també podem observar els valors mitjans de respostes d'evitació en la prova de retenció a llarg termini realitzada 20 dies després de l'última sessió d'adquisició. Tal i com es pot apreciar, els grups VEHICLE i ADR 0.05 tendeixen a mantenir els nivells d'aprenentatge assolits en la cinquena sessió d'adquisició, mentre que el grup ADR 0.1 sembla tenir una lleugera tendència a augmentar l'execució. Aquestes observacions es veuen confirmades per una anàlisi de la variància que inclou la cinquena sessió d'adquisició i la sessió de retenció a llarg termini. Aquesta anàlisi indicà que el nivell d'evitacions dels grups ADR 0.05 i VEHICLE en la sessió de retenció a llarg termini no es diferencien dels obtinguts en la cinquena sessió d'adquisició, però, malgrat això, les diferències entre ambdós grups en la sessió de retenció deixen de ser significatives. Així mateix, aquesta anàlisi va mostrar que l'increment observat en el nombre d'evitacions del grup ADR 0.1 en la sessió de retenció a llarg termini respecte a la cinquena sessió d'adquisició va ser significatiu ($F(1,33)=6.19$, $p=0.018$).

3.2.4. Activitat a la gàbia d'evitació durant les fases d'adquisició i retenció a llarg termini

Una de les possibles causes de què un tractament variés el nivell d'evitacions en el condicionament d'evitació activa de dos sentits podria ser la modificació indiscriminada de l'activitat en la gàbia d'evitació durant les fases en les quals es mesura el nombre d'evitacions. Per aquesta raó, vam realitzar un estudi del nombre de carreres durant les sessions d'adquisició i de retenció a llarg termini en els grups ADR 0.05, ADR 0.1 i VEHICLE.

A la taula 3.2.5 s'especifiquen els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre de carreres entre-assaigs per a cadascun dels grups experimentals en cadascuna de les sessions d'adquisició i per a la sessió de retenció a llarg termini. Aquests valors mitjans són representats en la figura 3.2.5. Una anàlisi de la variància va indicar que no van ser significatius ni el factor sessió ni la interacció grup x sessió, mentre que el factor grup va tendir a la significació ($F(2,33)=3.09$, $p=0.059$). No obstant això, una anàlisi de contrastos va mostrar l'existència de diferències significatives només entre el grup ADR 0.05 i ADR 0.1 en la cinquena sessió de condicionament (Contrast "Simple" $F(1,33)=5.34$, $p=0.027$). Pel que fa a l'evolució de la cinquena sessió d'adquisició i la sessió de retenció a llarg termini, només el grup VEHICLE va augmentar el nombre de creuaments entre-assaigs ($F(1,33)=9.71$, $p=0.004$), mentre que en els altres grups es van mantenir constants. No es va detectar cap diferència significativa entre-grups en aquesta sessió de retenció.

Taula 3.2.5. Nombre de carreres entre-assaig en cadascuna de les sessions d'adquisició i en la sessió de retenció (20 dies), per a cada grup. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

SESSIÓ	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.05	ADR 0.1
Adquisició 1	6.6 (4.4)	7.3 (4.9)	6.2 (3.7)
Adquisició 2	7.9 (4.3)	8.6 (7.0)	5.2 (2.9)
Adquisició 3	6.5 (3.2)	7.2 (5.8)	3.8 (3.6)
Adquisició 4	7.2 (6.6)	8.0 (6.4)	4.5 (3.2)
Adquisició 5	6.4 (5.1)	10.2 (10.1)	3.6 (4.2)
Retenció (20 dies)	12.4 (10.9)	13.0 (11.7)	5.2 (4.0)

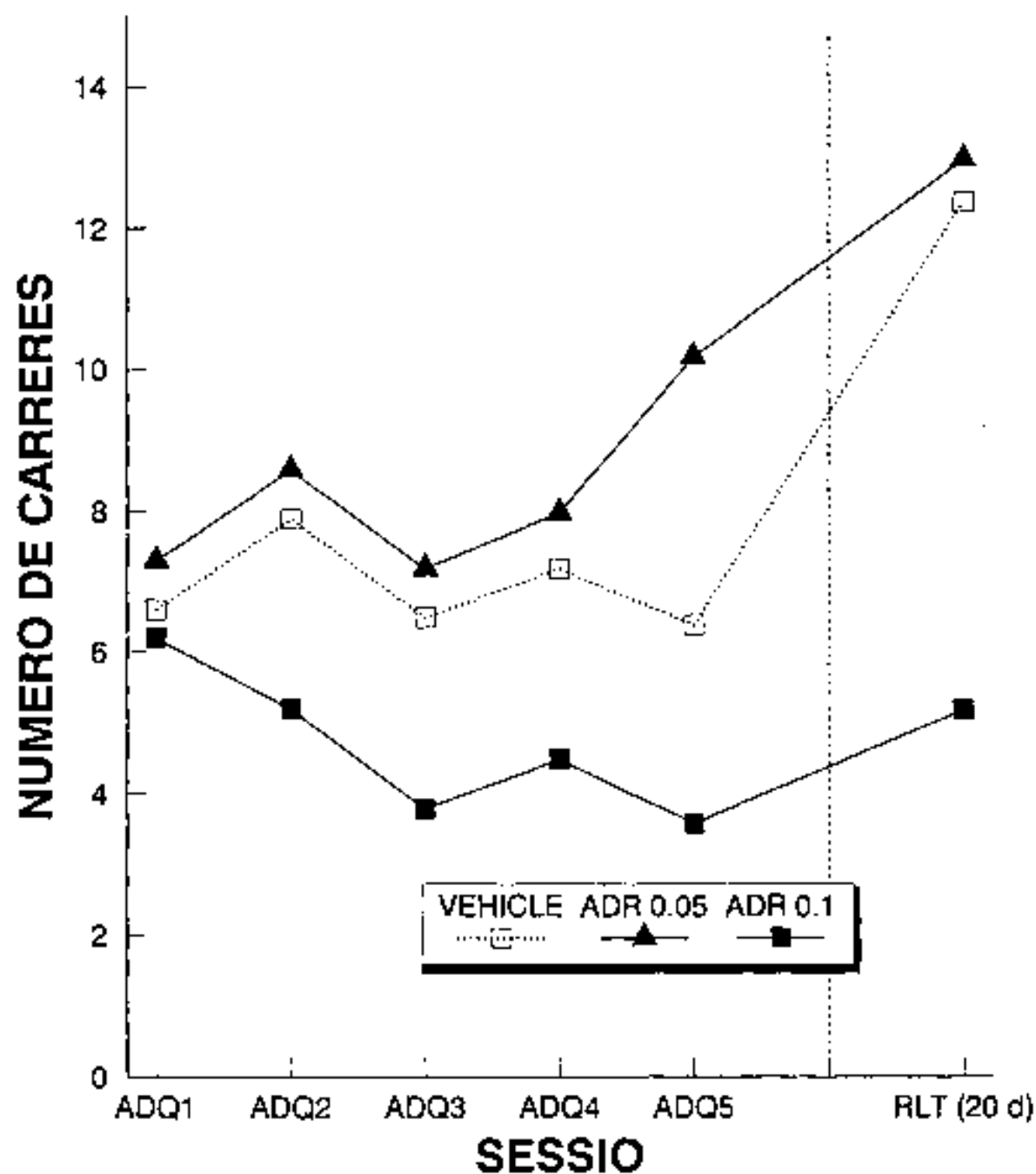


Figura 3.2.5. Nombre mitjà de carreres entre-assaig per a cada grup experimental en cadascuna de les sessions d'adquisició i retenció a llarg termini del condicionament.

4. EXPERIMENT II i III

4. EXPERIMENT II i III

Els experiments II i III tenien com a objectiu estudiar el possible efecte de l'administració intraperitoneal d'adrenalina post-entrenament sobre la retenció al cap de 24 hores (Experiment II) o de 20 dies (Experiment III) d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits, quan aquest és realitzat segons un paradigma d'entrenament massiu (1 sessió de 30 assaigs).

4.1. MATERIAL I PROCEDIMENTS

4.1.1. Subjectes

Per a la realització de l'experiment II es van emprar un total de 36 rates albines mascle de la soca Wistar, d'un pes mitjà de 428 grams (DE=54) i una edat mitjana de 92 dies (DE=1.8) a l'inici de l'experiment. Pel que fa a l'experiment III, el nombre total d'animals emprats va ser de 30 rates albines de la soca Wistar d'un pes mitjà de 418 grams (DE=41) i una edat mitjana de 101 dies (DE=3.5) a l'inici de l'experiment.

La procedència, aïllament i manteniment dels animals durant els períodes entre sessions va ser igual que en l'experiment I (vegeu 3.1.1).

4.1.2. Adaptació a la manipulació

Durant la fase d'adquisició (vegeu 4.1.3), calia administrar als subjectes diverses substàncies mitjançant una injecció intraperitoneal. Com ja hem comentat abans (vegeu

3.1.2), aquesta via d'administració invasiva i la manipulació necessària per dur-la a terme podien provocar per si mateixes algun efecte sobre el condicionament d'evitació activa de dos sentits, que enmascarés l'efecte de les substàncies administrades. Per tal de reduir al màxim els possibles efectes del procediment d'administració de la substància vam adaptar als animals a la manipulació que es realitzaria després de la sessió de condicionament. Així doncs, es van realitzar dues sessions d'adaptació (una per dia) en les quals els subjectes eren manipulats dues vegades com si s'els administrés alguna substància per via intraperitoneal, però sense que rebessin cap injecció.

4.1.3. Adquisició de l'aprenentatge

La fase d'adquisició de l'aprenentatge es portava a terme a l'endemà de l'última sessió d'adaptació a la manipulació. La tasca d'aprenentatge en la qual es va entrenar els subjectes consistia en un condicionament operant d'evitació activa de dos sentits concentrat en una sola sessió de 30 assaigs. Per a l'entrenament dels subjectes s'emprà una gàbia convencional (Leticia, LI-916) de 50 cm de longitud, 23 cm d'alçada i 24 cm d'amplada instal·lada dins d'una caixa d'aïllament que estava dotada d'un petit extractor que renovava l'aire de dintre la caixa i produïa un suau soroll constant de fons. La gàbia de condicionament estava connectada a un ordinador que controlava el programa d'entrenament i enregistrava el tipus de resposta (evitació o fugida) que realitzava l'animal, així com el nombre de creuaments d'un compartiment a un altre.

Per tal que els animals s'acostumessin a la gàbia experimental i per tal de constatar que els diferents grups experimentals partien amb un mateix nivell basal d'activitat,

aquesta única sessió d'adquisició començava amb un període de 10 minuts de lliure deambulació durant el qual s'enregistrava el nombre de carreres d'un compartiment a l'altre. Inmediatament després, començaven els assaigs de condicionament, on l'estímul condicionat consistia en un to de 1000 Hz i 80 db d'intensitat. La durada de l'estímul condicionat, la intensitat i durada de l'estímul incondicionat, l'interval entre-assaigs i el tipus de respostes considerades eren idèntiques que a l'experiment I (vegeu 3.1.3).

Abans d'iniciar la sessió d'adquisició, els subjectes van ser distribuïts a l'atzar en els 3 grups següents:

- 1) **ADR 0,01**: Els subjectes d'aquest grup rebien immediatament després de la sessió de condicionament una injecció intraperitoneal de 0.01 mg d'adrenalina per cada 1000 g de pes de l'animal, dissolta en aigua destil·lada. El volum total de la injecció era de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.
- 2) **ADR 0,05**: Els subjectes d'aquest grup rebien immediatament després de la sessió de condicionament una injecció intraperitoneal de 0.05 mg d'adrenalina per cada 1000 g de pes de l'animal, dissolta en aigua destil·lada. El volum total de la injecció era de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.
- 3) **Vehiclle**: Els subjectes d'aquest grup rebien immediatament després de la sessió de condicionament una injecció intraperitoneal d'aigua destil·lada d'un volum de 0.1 ml per cada 100 g de pes de l'animal.

En aquests experiments (Experiment II i III) les dosis d'adrenalina triades van diferir lleugerament de les emprades a l'experiment I. La raó és que el nostre objectiu principal en aquests dos experiments era estudiar una possible facilitació de la retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits massiu per part de l'adrenalina i, tenint en compte que el nivell d'adrenalina en plasma (suma de l'adrenalina alliberada endògenament per la pròpia situació d'entrenament més l'administrada per l'experimentador) sembla modular els processos de consolidació de la memòria segons una funció en forma d'U invertida (vegeu 2.2.1), vam considerar que en un experiment massiu, és a dir, amb un major nombre de xocs per sessió i que per tant provoca més estrès, la dosi facilitadora probablement seria menor que en el cas d'un experiment distribuït. Així, en aquests experiments II i III vam utilitzar com a dosi més gran la que va produir facilitació en l'experiment I (0.05 mg/kg) i, a més, una dosi més petita (0.01 mg/kg).

4.1.4. Prova de retenció

Es va dur a terme una prova de retenció transcorregudes 24 hores (Experiment II) o 20 dies (Experiment III) des de la sessió de condicionament. Aquesta sessió de retenció es realitzà de forma idèntica a la sessió de condicionament, és a dir, la sessió començava amb 10 minuts de lliure deambulació dins de la gàbia de condicionament, als quals seguien 30 assaigs d'evitació activa de dos sentits. També aquí s'enregistraven el tipus de resposta de l'animal (evitació o fugida) i el nombre de creuaments tant en el període de lliure deambulació, com en els intervals entre-assaigs.

4.1.5. Resum del disseny experimental

FASE EXPERIMENTAL	SESSIONS	GRUP EXPERIMENTAL		
		ADR 0.01	ADR 0.05	VEHICLE
ADAPTACIO	1	MANIPULACIO DELS SUBJECTES		
	2			
ADQUISICIO	1	10' DEAMBULACIO + 30 ASSAIGS + 0.01 mg/kg ADRENALINA (ip)	10' DEAMBULACIO + 30 ASSAIGS + 0.05 mg/kg ADRENALINA (ip)	10' DEAMBULACIO + 30 ASSAIGS + VEHICLE (ip)
DESCANS	24 Hores (Experiment II) 0 20 Dies (Experiment III)			
RETENCIO	1	10' DEAMBULACIO + 30 ASSAIGS		

4.2. RESULTATS

Tant en l'experiment II com en l'experiment III realitzarem l'estudi de l'adquisició i de la prova de retenció per separat, encara que aquesta última sessió sempre es relacionarà amb la fase d'adquisició. De la mateixa manera, en l'anàlisi dels resultats d'ambdós experiments considerarem cadascuna d'aquestes dues sessions dividides en tres blocs de 10 assaigs consecutius (Adquisició: ADQ 1-10, ADQ 11-20, ADQ 21-30; i Retenció a Llarg Termini: RLT 1-10, RLT 11-20, RLT 21-30), per tal de poder estudiar l'evolució de l'execució al llarg de la sessió d'adquisició i, sobretot, de la sessió de retenció. Això és especialment important en la sessió de retenció, ja que, donat que aquesta estava composta per un nombre relativament elevat d'assaigs, els primers assaigs podrien considerar-se una mesura de la retenció de l'entrenament anterior, però a mida que la sessió avança existiria cada vegada més un component d'aprenentatge.

4.2.1. Experiment II

4.2.1.1. Estat dels Subjectes

Dels 36 subjectes utilitzats en aquest segon experiment, 4 van haver de ser eliminats per diverses raons: 1 per problemes tècnics, 2 per aguantar el xoc en 3 o més assaigs en cada bloc de la sessió d'adquisició, i 1 per no haver realitzat cap resposta d'evitació en tota la sessió d'adquisició.

A la taula 4.2.1 hi figuren els valors mitjans i les desviacions estàndar dels pesos dels animals de cada grup durant cadascuna de les sessions experimentals. Aquest valors mitjans es troben representats gràficament en la figura 4.2.1. En aquesta gràfica pot observar-se com l'evolució del pes mitjà en cada sessió durant tot l'experiment és igual per a tots els grups. Una anàlisi de la variància va confirmar que no van existir diferències significatives entre els diferents grups al llarg de tot l'experiment.

Per tant, els pesos mitjans de tots els grups a l'inici de l'experiment era similar, i els tractaments no van afectar diferencialment l'evolució d'aquesta variable al llarg de l'experiment.

Taula 4.2.1. Pes mitjà de cadascun dels grups experimentals abans de cadascuna de les sessions. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans en grams i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

SESSIONS EXPERIMENTALS	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
AILLAMENT	412.0 (64.0)	426.6 (42.5)	450.1 (53.1)
ADAPTACIÓ 1	417.5 (66.0)	433.0 (42.2)	453.5 (57.2)
ADAPTACIÓ 2	419.8 (63.4)	433.4 (42.5)	453.5 (53.6)
ADQUISICIÓ	421.1 (68.4)	435.3 (45.1)	460.0 (54.3)
RETENCIÓ (24 HORES)	427.4 (64.2)	441.3 (45.0)	460.6 (54.9)

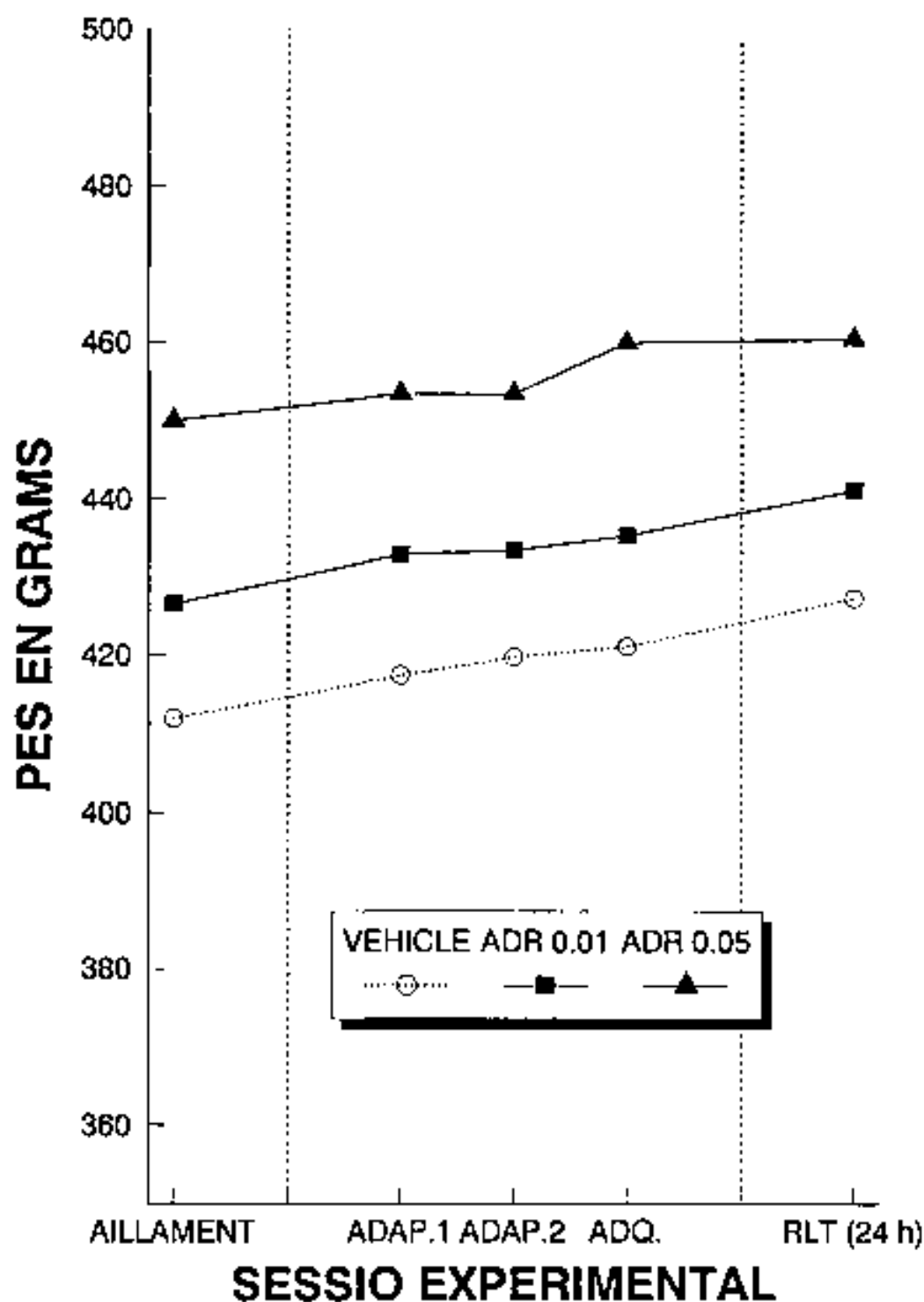


Figura 4.2.1. Evolució del pes mitjà dels subjectes dels diferents grups experimentals al llarg de les diferents fases experimentals.

4.2.1.2. Adquisició de l'aprenentatge

A la taula 4.2.2 s'especifiquen les puntuacions directes (en nombre de respostes d'evitació) obtingudes per cadascun dels subjectes de cada grup experimental, en cada bloc de la sessió d'adquisició i de retenció. A la taula 4.2.3 es mostren els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre d'evitacions en cada bloc d'adquisició i de retenció per a cada grup. Aquests valors mitjans es troben representats gràficament en la figura 4.2.2. En aquesta figura podem observar que el nombre d'evitacions durant la sessió d'adquisició augmenta progressivament i de forma similar en tots els grups. Una anàlisi de la variància va mostrar una diferència significativa entre els diferents blocs d'adquisició ($F(2,58)=76.43, p<0.001$) igual per a tots els grups. Aquesta diferència entre blocs respon a una evolució de la corba d'adquisició, igual per a tots els grups, que pot ajustar-se a una funció lineal ascendent (Contrast "Polynomial" $F(1,27)=48.57, p<0.001$) amb una suau inflexió de segon grau (Contrast "Polynomial" $F(1,29)=4.33, p=0.046$). No es van detectar diferències entre els grups en cap dels blocs d'adquisició.

Taula 4.2.2. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació de cada subjecte experimental en cadascun dels blocs i pel total de les sessions d'adquisició i retenció (24 hores) de l'aprenentatge d'evitació activa de dos sentits.

GRUP	SUBJ.	ADQUISICIÓ				RETENCIÓ (24 hores)			
		ADQ 1-10	ADQ 11-20	ADQ 21-30	TOT. ADQ.	RLT 1-10	RLT 11-20	RLT 21-30	TOT. RLT
Vehicle	1	3	5	7	15	3	6	9	18
	2	1	2	6	9	4	0	6	10
	3	0	0	2	2	0	7	8	15
	4	0	0	1	1	2	6	2	10
	5	1	2	4	7	9	6	6	21
	6	0	2	4	6	1	3	4	8
	7	0	4	2	6	3	7	6	16
	8	2	6	4	12	7	8	7	22
	9	0	6	7	13	4	8	5	17
	10	2	5	7	14	0	2	4	6
	11	1	6	6	13	3	6	7	16
ADR 0.01	12	1	3	5	9	6	6	5	17
	13	0	3	6	9	3	6	4	13
	14	0	4	7	11	2	5	5	12
	15	0	5	5	10	5	8	8	21
	16	0	3	4	7	2	7	4	13
	17	2	5	4	11	8	7	9	24
	18	0	2	6	8	4	3	9	16
	19	2	3	7	12	4	9	8	21
	20	1	2	5	8	7	10	9	26
	21	1	0	1	2	2	4	5	11
	22	1	6	5	12	6	9	9	24
ADR 0.05	23	0	4	1	5	3	4	6	13
	24	0	2	4	6	3	6	2	11
	25	0	4	4	8	5	6	7	18
	26	1	4	5	10	7	9	8	24
	27	0	2	4	6	5	1	3	9
	28	2	6	8	16	3	3	3	9
	29	3	9	9	21	6	10	9	25
	30	0	1	3	4	2	7	7	16
	31	4	4	8	16	7	9	10	26
	32	1	4	9	14	0	5	8	13

Taula 4.2.3. Nombre mitjà d'evitacions per a cada un dels grups experimentals en cadascun dels blocs i pel total de les sessions d'adquisició i retenció (24 hores) de l'aprenentatge. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

BLOC	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
ADQ 1-10	0.9 (1.0)	0.7 (0.7)	1.1 (1.4)
ADQ 11-20	3.4 (2.3)	3.2 (1.6)	4.0 (2.2)
ADQ 21-30	4.5 (2.2)	5.0 (1.6)	5.5 (2.7)
TOTAL ADQ	8.9 (4.8)	9 (2.8)	10.6 (5.7)
RLT 1-10	3.2 (2.7)	4.4 (2.1)	4.1 (2.2)
RLT 11-20	5.3 (2.5)	6.7 (2.1)	6.0 (2.8)
RLT 21-30	5.8 (1.9)	6.8 (2.1)	6.3 (2.7)
TOTAL RLT	14.4 (5.2)	18 (5.4)	16.4 (6.5)

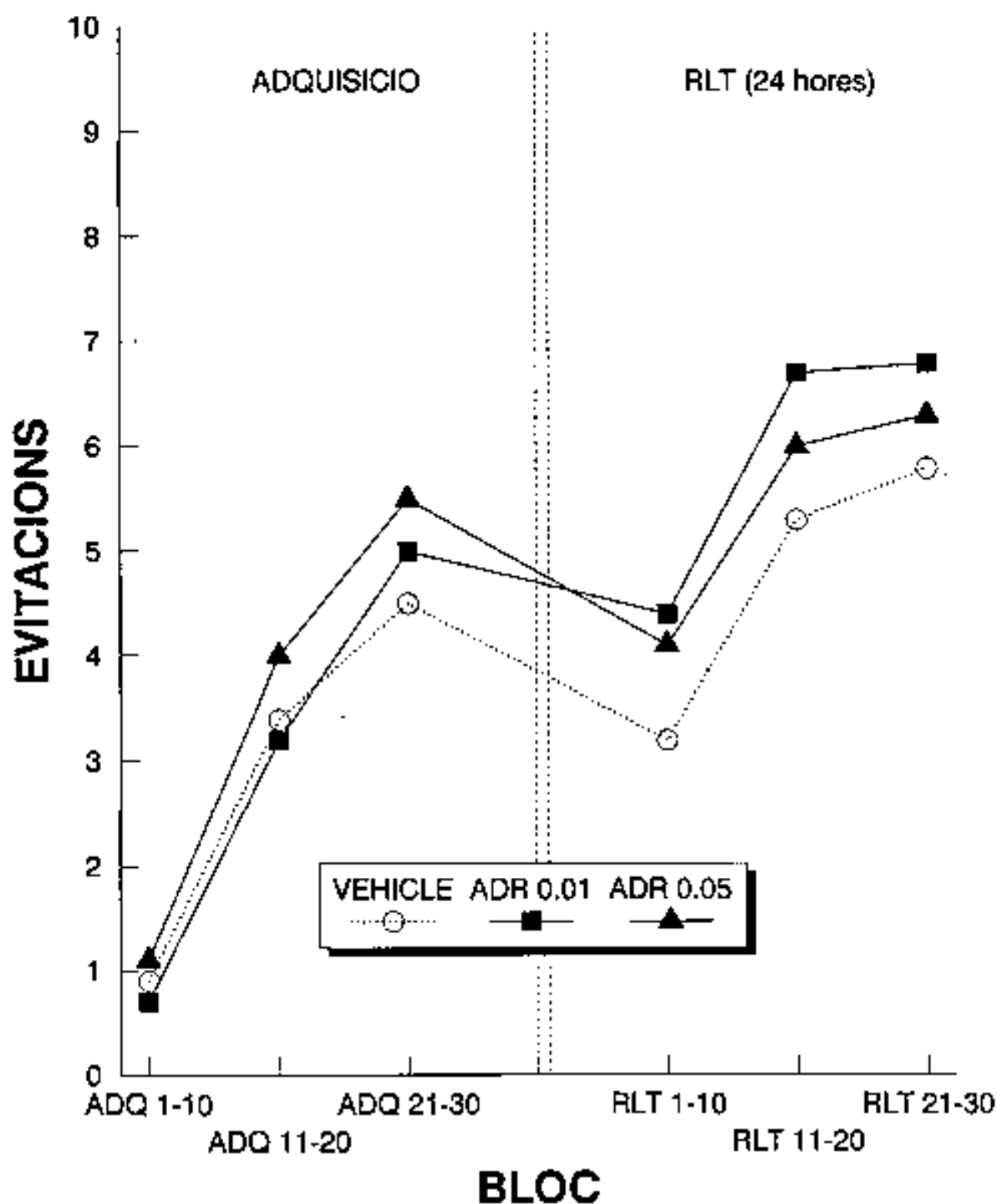


Figura 4.2.2. Nombre mitjà de respostes d'evitació de cada grup experimental en cadascun dels blocs de la sessió d'adquisició (ADQ 1-10, ADQ 11-20, ADQ 21-30) i retenció (RLT 1-10, RLT 11-20, RLT 21-30).

4.2.1.3. Retenció de l'aprenentatge

A la taula 4.2.3 i a la figura 4.2.2 podem observar els valors mitjans del nombre de respostes d'evitació en cada bloc de la sessió de retenció realitzada 24 hores després de la sessió d'adquisició. Podem veure com l'evolució al llarg dels tres blocs de retenció a partir de l'últim bloc d'adquisició és similar per a tots els grups.

Una anàlisi de la variància considerant l'últim bloc d'adquisició (ADQ 21-30) i el primer bloc de retenció (RLT 1-10) va mostrar que tots els grups mantienien el nivell d'evitacions aconseguit en l'últim bloc d'adquisició.

Però que fa a l'anàlisi de l'evolució al llarg dels tres blocs de retenció, tots els grups augmenten de forma similar el nivell d'evitació entre RLT 1-10 i RLT 11-20 (Contrast "Difference", $F(1,29)=19.23$, $p<0.001$), i aquest nivell es manté estable entre RLT 11-20 i RLT 21-30. Aquesta igualtat en l'evolució dels grups també es reflecteix en la funció que segueix la seva corba; així, tots poden ser ajustats a una funció lineal ascendent (Contrast "Polynomial", $F(1,29)=26.42$, $p<0.001$) amb una forta inflexió de segon grau (Contrast "Polynomial", $F(1,29)=5.37$, $p=0.028$). A més, en cap dels blocs de retenció van existir diferències significatives entre els grups experimentals.

4.2.1.4. Activitat a la gàbia d'evitació activa

a) Durant els períodes previs a les sessions d'adquisició i retenció

A la taula 4.2.4 es presenten els valors mitjans i les desviacions estàndard del nombre de creuaments realitzats per cadascun dels grups experimentals en els períodes

de lliure deambulació pre-adquisició i pre-retenció. Aquest valors mitjans es representen a la figura 4.2.3, en la qual es pot observar la igualtat entre-grups en les dues sessions, així com la tendència que mostren tots els grups a disminuir el nombre de carreres en el període pre-retenció en relació al període pre-adquisició. Una anàlisi de la variància va confirmar tant la disminució del nombre de creuaments ($F(1,28)=65.36$, $p<0.001$) igual per a tots els grups, com la inexistència de diferències entre-grups en cap de les dues sessions.

Taula 4.2.4. Nombre de carreres en les sessions de lliure deambulació prèvies a les sessions d'adquisició i retenció (24 hores), per a cada grup. A cada casella s'especifiquen, en ordre vertical, els valors mitjans i les desviacions estàndar.

SESSIÓ	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
PRE-ADQUISICIÓ	39.0 7.4	33.9 6.9	31.1 8.3
PRE-RETENCIÓ	23.3 17.3	16.8 12.8	11.6 14.1

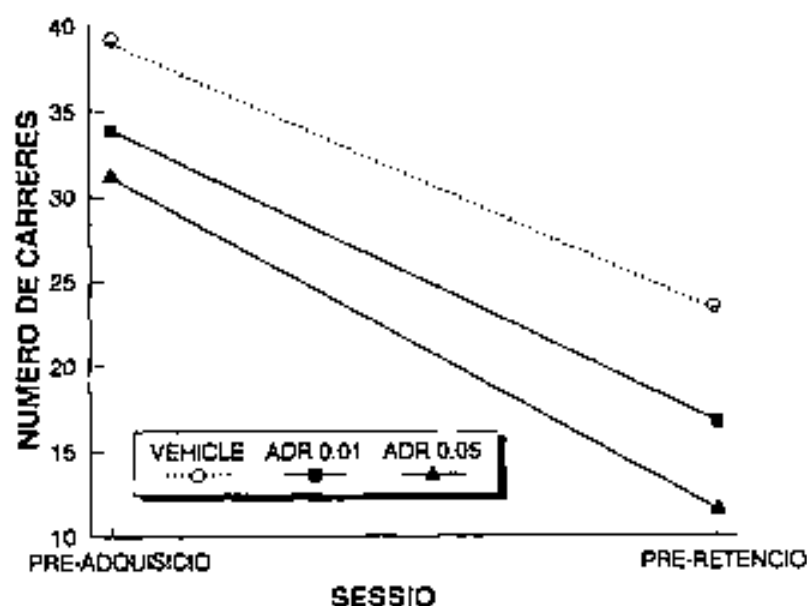


Figura 4.2.3. Nombre mitjà de carreres per a cada grup experimental en les sessions de lliure deambulació prèvies a les sessions d'adquisició i retenció.

b) *Durant les sessions d'adquisició i retenció*

Respecte a l'activitat a la gàbia d'evitació activa durant les sessions d'adquisició i retenció, a la taula 4.2.5 es mostren els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre de carreres entre-assaigs en cada bloc d'adquisició i de retenció per a cada grup. Aquests valors mitjans es troben representats gràficament en la figura 4.2.4.

Taula 4.2.5. *Nombre de carreres entre-assaig en cadascun dels blocs i pel total de les sessions d'adquisició i retenció (24 hores), per a cada grup. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.*

BLOC	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
ADQ 1-10	9.9 (3.6)	7.6 (2.7)	8.3 (6.0)
ADQ 11-20	13.2 (13.0)	8.4 (6.6)	8.6 (9.3)
ADQ 21-30	12.4 (11.2)	11.0 (6.0)	5.9 (6.1)
TOTAL ADQ.	35.6 (23.9)	27.1 (11.7)	22.8 (18)
RLT 1-10	13.2 (10.1)	11.7 (12.5)	10.5 (8.6)
RLT 11-20	20.6 (22.7)	16.6 (11.7)	14.2 (10.5)
RLT 21-30	19.3 (12.6)	16.8 (10.7)	11.8 (7.3)
TOTAL RLT	53.2 (41.6)	45.1 (31.8)	36.5 (19.1)

Tal com mostra la figura 4.2.4, el nombre de carreres entre-assaigs realitzades a cada bloc de la sessió d'adquisició va ser similar en els diferents grups. Una anàlisi de la variància va confirmar que no existien diferències significatives ni entre els grups

ni entre blocs. Així doncs, l'evolució de tots els grups podia ajustar-se a una funció constant.

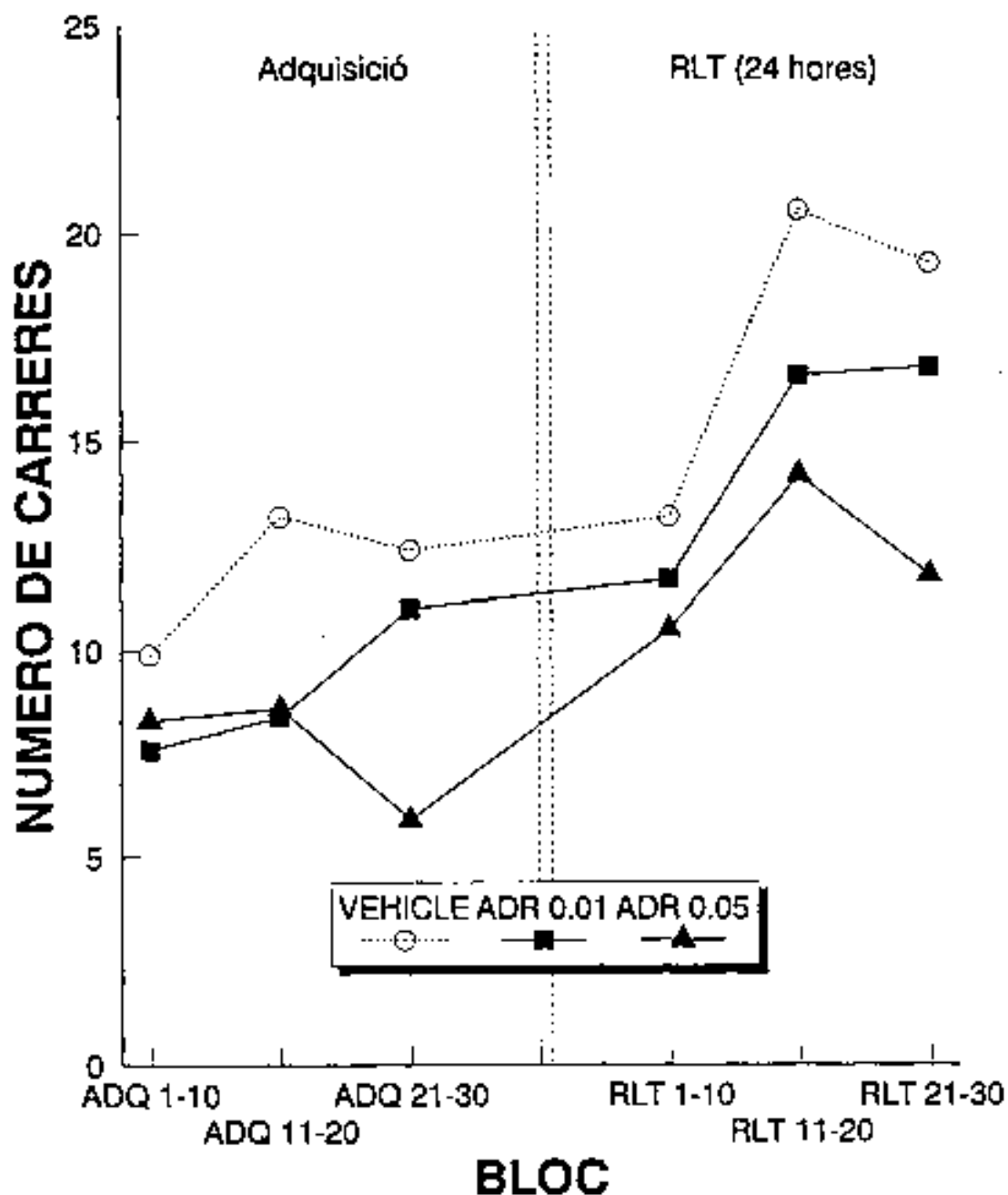


Figura 4.2.4. Nombre mitjà de carreres entre-assaig realitzades per cada grup experimental en cadascun dels blocs de les sessions d'adquisició i retenció.

A la taula 4.2.5 i a la figura 4.2.4 podem observar també els valors mitjans del nombre de carreres entre-assaigs en cada bloc de la sessió de retenció realitzada 24 hores després de la sessió d'adquisició. En aquesta gràfica podem observar com el nombre de carreres en el bloc RLT 11-20 augmenta d'una manera general per tots els grups respecte al primer bloc de retenció, i es manté estable en el tercer bloc.

Una anàlisi de la variància realitzada tenint en compte els tres blocs de retenció va confirmar l'augment similar per a tots els grups entre RLT 1-10 i RLT 11-20 (Contrast "Difference", $F(1,29)=5.59$, $p=0.025$) i l'estabilització entre RLT 11-20 i RLT 21-30. Així mateix, es va comprovar que no existien diferències significatives entre els grups en cap dels blocs de retenció.

4.2.2. Experiment III

4.2.2.1. Estat dels subjectes

Cap dels 30 subjectes utilitzats en aquest tercer experiment va haver de ser exclòs per presentar alguna anomalia durant el temps que va durar el procés experimental.

A la taula 4.2.6 hi figuren els valors mitjans i les desviacions estàndar dels pesos dels animals de cada grup i del total de la mostra durant cadascuna de les sessions experimentals. Aquests valors mitjans es troben representats en la figura 4.2.5. Es pot observar com l'evolució del pes mitjà a cada sessió durant tot l'experiment és igual per a tots els grups. Una anàlisi de la variància confirmà que no van existir diferències

significatives entre els diferents grups al llarg de tot l'experiment. Així mateix, veiem com el pes de tots els grups augmenta principalment en els períodes de descans entre l'aïllament i el primer dia d'adaptació ($F(1,27)=93.23, p < 0.001$) i entre les sessions d'adquisició i retenció a llarg termini ($F(1,27)=236.72, p < 0.001$).

Per tant, els pesos mitjans de tots els grups a l'inici de l'experiment era similar, i els tractaments no van afectar diferencialment l'evolució d'aquesta variable al llarg de l'experiment.

Taula 4.2.6. Pes mitjà de cadascun dels grups experimentals abans de cadascuna de les sessions. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans en grams i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

SESSIONS EXPERIMENTALS	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
AÏLLAMENT	412.5 (46.6)	435.7 (35.6)	406.5 (38.8)
ADAPTACIÓ 1	432.8 (41.2)	454.1 (36.8)	427.5 (32.0)
ADAPTACIÓ 2	435.2 (41.6)	456.2 (38.2)	431.5 (34.1)
ADQUISICIÓ	436.2 (38.9)	460.6 (37.6)	436.8 (34.7)
RETENCIÓ (20 DIES)	480.4 (50.0)	500.3 (40.7)	478.4 (45.4)

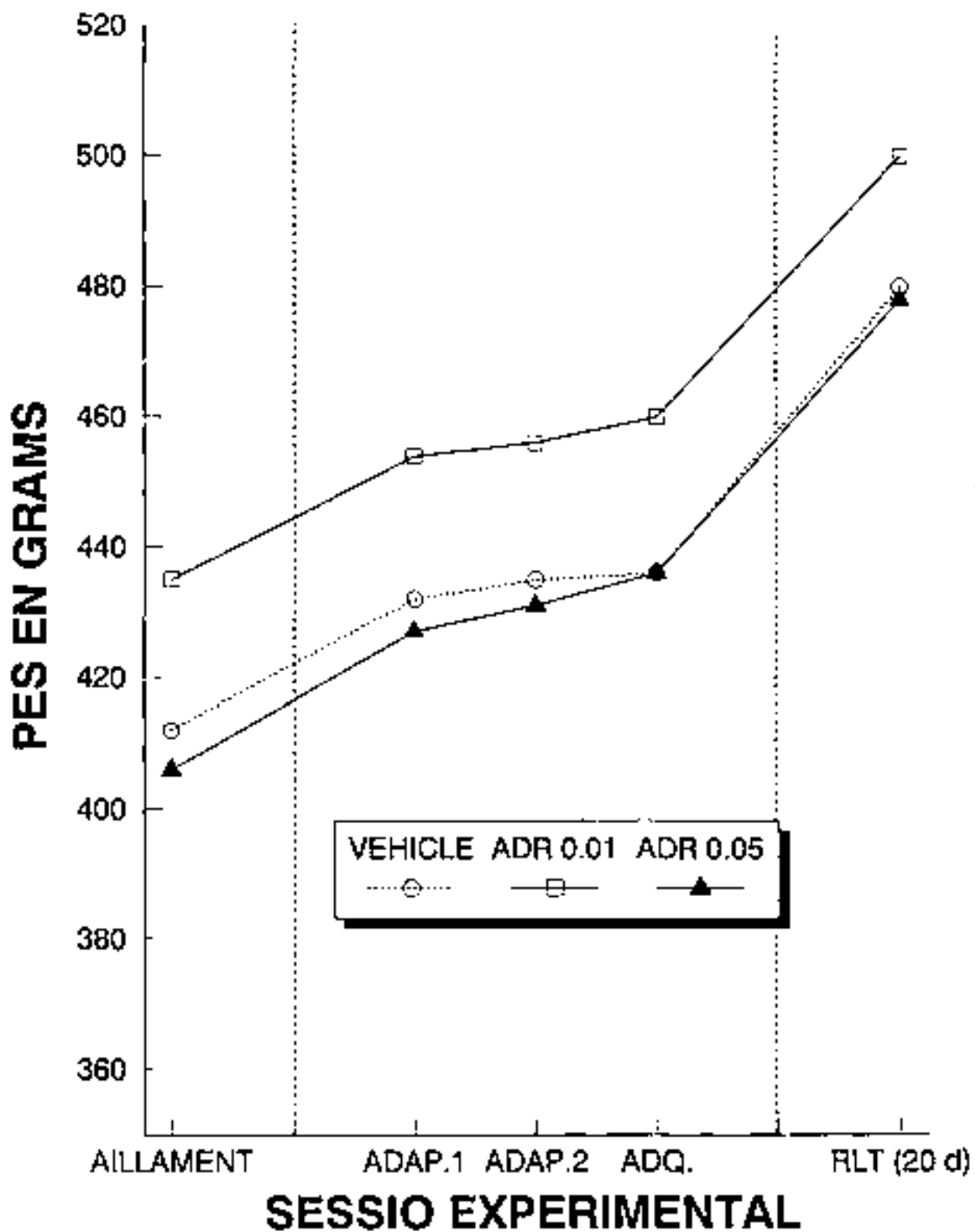


Figura 4.2.5. Evolució del pes mitjà dels subjectes de cada grup experimental al llarg de les diferents sessions experimentals.

4.2.2.2. Adquisició de l'aprenentatge

A la taula 4.2.7 s'especifiquen les puntuacions directes (en nombre de respostes d'evitació) obtingudes per cadascun dels subjectes de cada grup experimental, en cada bloc de la sessió d'adquisició i de retenció. A la taula 4.2.8 es mostren els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre d'evitacions en cada bloc d'adquisició i de retenció per a cada grup. Aquests valors mitjans es troben representats gràficament en la figura 4.2.6. En aquesta figura podem observar que el nombre d'evitacions durant la sessió d'adquisició augmenta progressivament i de forma similar en tots els grups. Una anàlisi de la variància va mostrar una diferència significativa entre els diferent blocs d'adquisició ($F(2,54)=30.32, p<0.001$) igual per a tots els grups. Aquesta diferència entre blocs respon a una tendència lineal ascendent significativa (Contrast "Polynomial" $F(1,27)=48.57, p<0.001$) igual per a tots els grups. No es van detectar diferències entre els grups en cap dels blocs d'adquisició.

Taula 4.2.7. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació de cada subjecte experimental en cadascun dels blocs i pel total de les sessions d'adquisició i retenció (20 dies) de l'aprenentatge d'evitació activa de dos sentits.

GRUP	SUBJ.	ADQUISICIÓ				RETENCIÓ (20 dies)			
		ADQ 1-10	ADQ 11-20	ADQ 21-30	TOT. ADQ.	RLT 1-10	RLT 11-20	RLT 21-30	TOT. RLT
Vehicle	1	2	5	7	14	7	8	7	22
	2	0	1	0	1	2	5	7	14
	3	0	0	1	1	3	5	6	14
	4	1	6	6	13	4	3	8	15
	5	2	0	4	6	0	0	1	1
	6	2	7	9	18	4	7	10	21
	7	4	3	6	13	4	7	9	20
	8	0	4	7	11	8	7	10	25
	9	0	3	4	7	3	3	8	14
	10	1	6	3	10	6	5	10	21
ADR 0.01	11	2	3	4	9	9	8	8	25
	12	1	2	4	7	6	10	8	24
	13	1	2	1	4	4	6	5	15
	14	0	2	3	5	5	7	8	20
	15	0	1	1	2	3	3	1	7
	16	2	0	2	4	4	5	9	18
	17	3	5	6	14	9	8	8	25
	18	0	8	6	14	8	8	7	23
	19	3	9	6	18	8	8	8	24
	20	2	5	10	17	6	10	8	24
ADR 0.05	21	2	5	10	17	6	6	7	19
	22	3	7	7	17	7	10	10	27
	23	2	5	3	10	2	8	9	19
	24	0	4	7	11	8	10	8	26
	25	0	4	8	12	3	9	8	20
	26	0	0	1	1	4	8	6	18
	27	0	5	4	9	5	2	7	14
	28	3	2	4	9	4	4	4	12
	29	0	3	7	10	5	8	8	21
	30	0	1	0	1	6	10	5	21

Taula 4.2.8. Nombre mitjà d'evitacions per a cada un dels grups experimentals en cadascun dels blocs i pel total de les sessions d'adquisició i retenció (20 dies) de l'aprenentatge. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.

BLOC	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
ADQ 1-10	1.2 (1.3)	1.4 (1.1)	1.0 (1.3)
ADQ 11-20	3.5 (2.5)	3.7 (2.9)	3.6 (2.1)
ADQ 21-30	4.7 (2.8)	4.3 (2.7)	5.1 (3.2)
TOTAL ADQ.	9.4 (5.6)	9.4 (5.8)	9.7 (5.4)
RLT 1-10	4.1 (2.3)	6.2 (2.2)	5.0 (1.8)
RLT 11-20	5.0 (2.4)	7.3 (2.1)	7.5 (2.7)
RLT 21-30	7.6 (2.7)	7.0 (2.3)	7.2 (1.8)
TOTAL RLT.	16.7 (6.8)	20.5 (5.8)	19.7 (4.6)

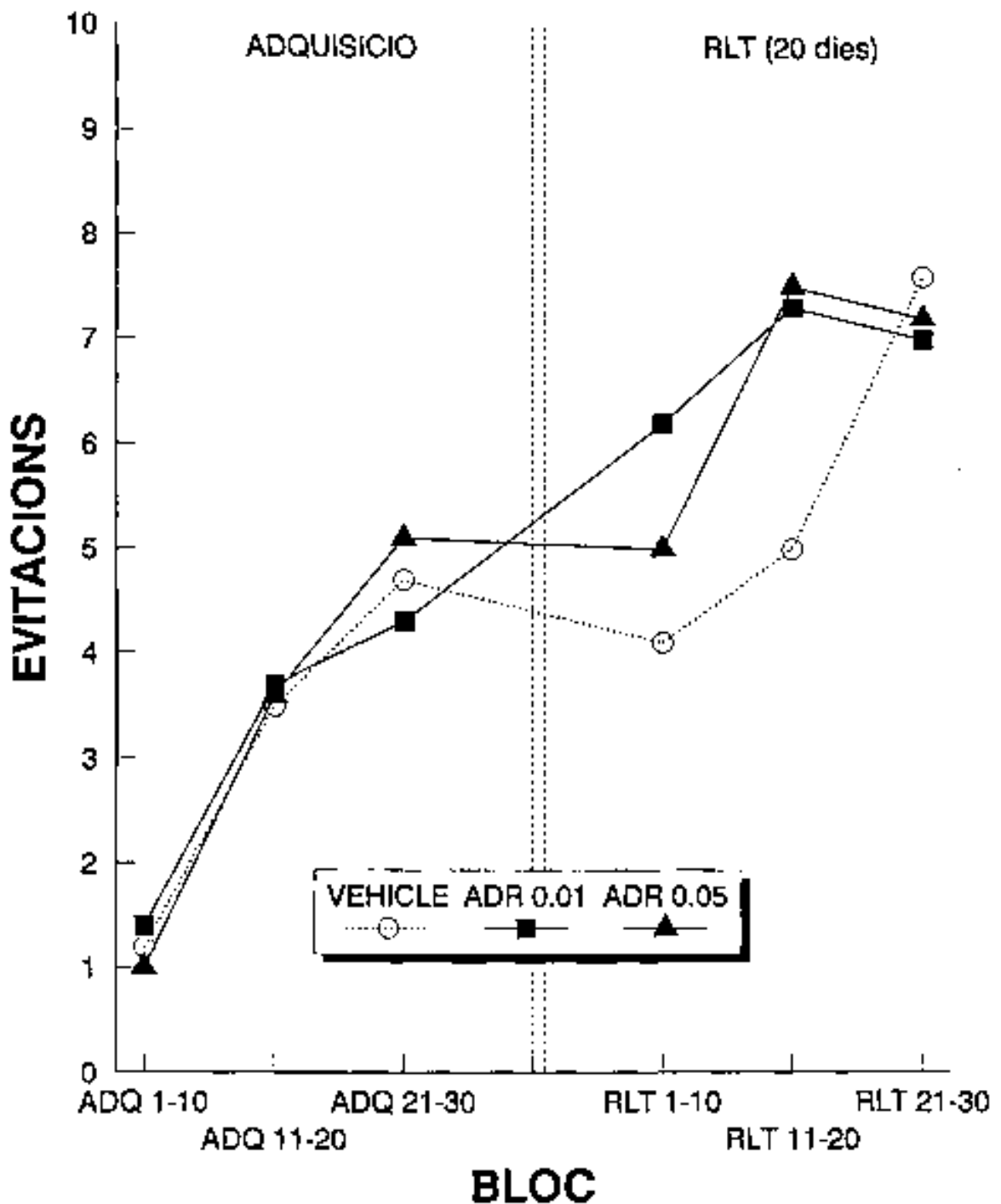


Figura 4.2.6. Nombre mitjà de respostes d'evitació de cada grup experimental en cadascun dels blocs de la sessió d'adquisició (ADQ 1-10, ADQ 11-20, ADQ 21-30) i retenció a llarg termini (20 dies) (RLT 1-10, RLT 11-20, RLT 21-30).

4.2.2.3. Retenció de l'aprenentatge

A la taula 4.2.8 i a la figura 4.2.6 podem observar els valors mitjans del nombre de respostes d'evitació en cada bloc de la sessió de retenció a llarg termini realitzada 20 dies després de la sessió d'adquisició. Podem veure que l'evolució al llarg dels tres blocs de retenció des de l'últim bloc de la sessió d'adquisició és diferent depenent del grup.

Una anàlisi de la variància realitzada considerant l'últim bloc d'adquisició (ADQ 21-30) i el primer bloc de retenció (RLT 1-10) va mostrar que només el grup ADR 0.01 augmentava el nombre d'evitacions entre aquests dos blocs (Efectes simples $F(1,27)=4.77$, $p=0.038$), mentre que els grups VEHICLE i ADR 0.05 mantenien el seu nivell d'execució. Encara més, tal com mostra la figura 4.2.7, el 90% dels subjectes del grup ADR 0.01 va mostrar una millora de la seva execució en el bloc RLT 1-10 respecte al bloc ADQ 21-30, mentre que en els grups VEHICLE i ADR 0.05 això només es va observar en el 40% dels subjectes. Una anàlisi estadística va mostrar que aquestes diferències eren significatives ($X^2(2)=6.7873$, $p=0.0336$).

Pel que fa a l'anàlisi dels tres blocs de la sessió de retenció, també existeixen diferències entre-grups quan estudiem l'evolució de les corbes d'evitació al llarg de la sessió, ja que la corba de cada grup pot ser ajustada a una funció diferent. Així, mentre que l'evolució del grup VEHICLE pot ser ajustada a una línia ascendent (Contrast "Polynomial" $F(1,27)=25.11$, $p<0.001$), el grup ADR 0.01 pot considerar-se constant al llarg dels tres blocs de retenció, i el grup ADR 0.05 s'ajusta a una línia ascendent (Contrast "Polynomial" $F(1,27)=9.92$, $p=0.004$) amb una inflexió de segon grau (Contrast "Polynomial" $F(1,27)=5.54$, $p=0.026$).

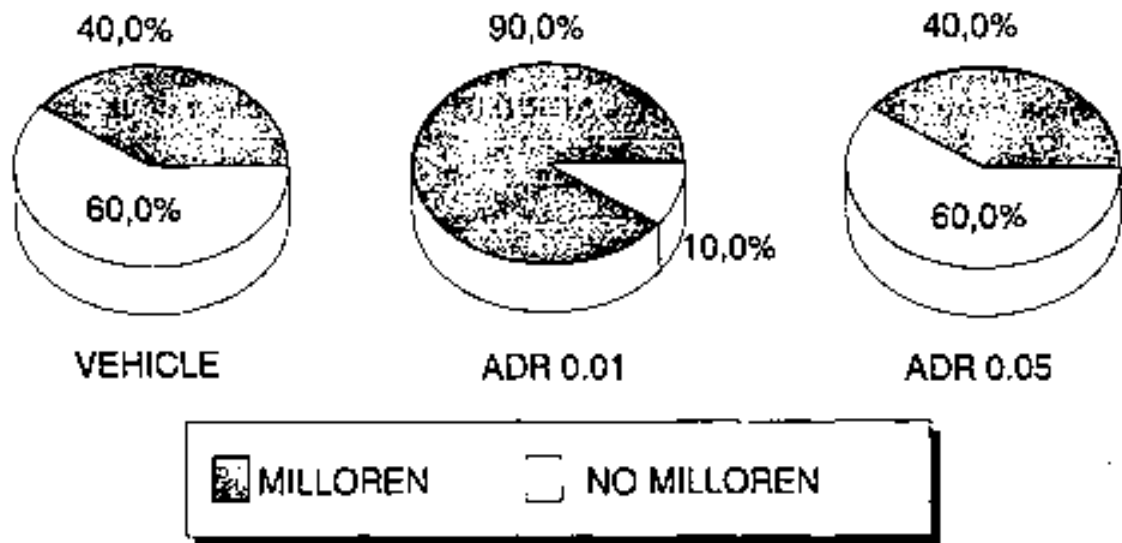


Figura 4.2.7. Percentatge de subjectes de cada grup que milloren el seu nivell d'evitacions en el primer bloc de la sessió de retenció respecte a l'últim bloc de la sessió d'adquisició.

Aquestes diferències entre-grups en l'evolució al llarg de la sessió de retenció també es veuen reflectides en un diferent nivell d'evitacions entre els grups en alguns dels blocs de retenció. En una anàlisi de la variància per a tots els blocs de la sessió de retenció i agafant tots els grups en conjunt, el factor bloc ($F(2,54)=15.40$, $p<0.001$) i la interacció bloc x grup ($F(4,54)=3.74$, $p=0.009$) van ser significatius. Malgrat que l'anàlisi d'efectes simples només va detectar tendències a la significació en els blocs RLT 1-10 (Efectes simples $F(1,27)=2.41$, $p=0.109$) i RLT 11-20 (Efectes simples $F(1,27)=3.20$, $p=0.056$), l'estudi de contrastos detallats va posar de manifest l'existència de diferències entre els grups VEHICLE i ADR 0.01 en els blocs

RLT 1-10 (Contrast "Simple" $F(1,27)=4.78$, $p=0.038$) i RLT 11-20 (Contrast "Simple" $F(1,27)=4.39$, $p=0.046$), i entre els grups VEHICLE i ADR 0.05 en el bloc RLT 11-20 (Contrast "Simple" $F(1,27)=5.19$, $p=0.031$). No es va detectar cap diferència entre els grups ADR 0.01 i ADR 0.05 en cap dels blocs de la sessió de retenció.

Pel que fa a l'anàlisi dels tres blocs de la sessió de retenció, també existeixen diferències entre-grups quan comparem l'execució en un bloc amb el següent. Així, entre el blocs RLT 1-10 i RLT 11-20 només el grup ADR 0.05 va augmentar el seu nivell d'execució (Contrast "Difference" $F(1,27)=12.95$, $p=0.001$), mentre que del bloc RLT 11-20 al bloc RTL 21-30 només el grup VEHICLE va incrementar el nombre d'evitacions (Contrast "Helmert" $F(1,27)=14.42$, $p=0.001$). Encara més, el 90% dels animals del grup VEHICLE van augmentar el seu nivell d'evitacions entre RLT 11-20 i RLT 21-30, mentre que això només es va observar en el 20% i el 30% dels subjectes dels grups ADR 0.01 i ADR 0.05 respectivament. Aquests resultats van ser estadísticament significatius ($\chi^2(2)=11.51$, $p=0.003$). Les diferències entre-grups en relació a les variacions en el nombre d'evitacions d'un bloc al següent estan representades gràficament en la figura 4.2.8.

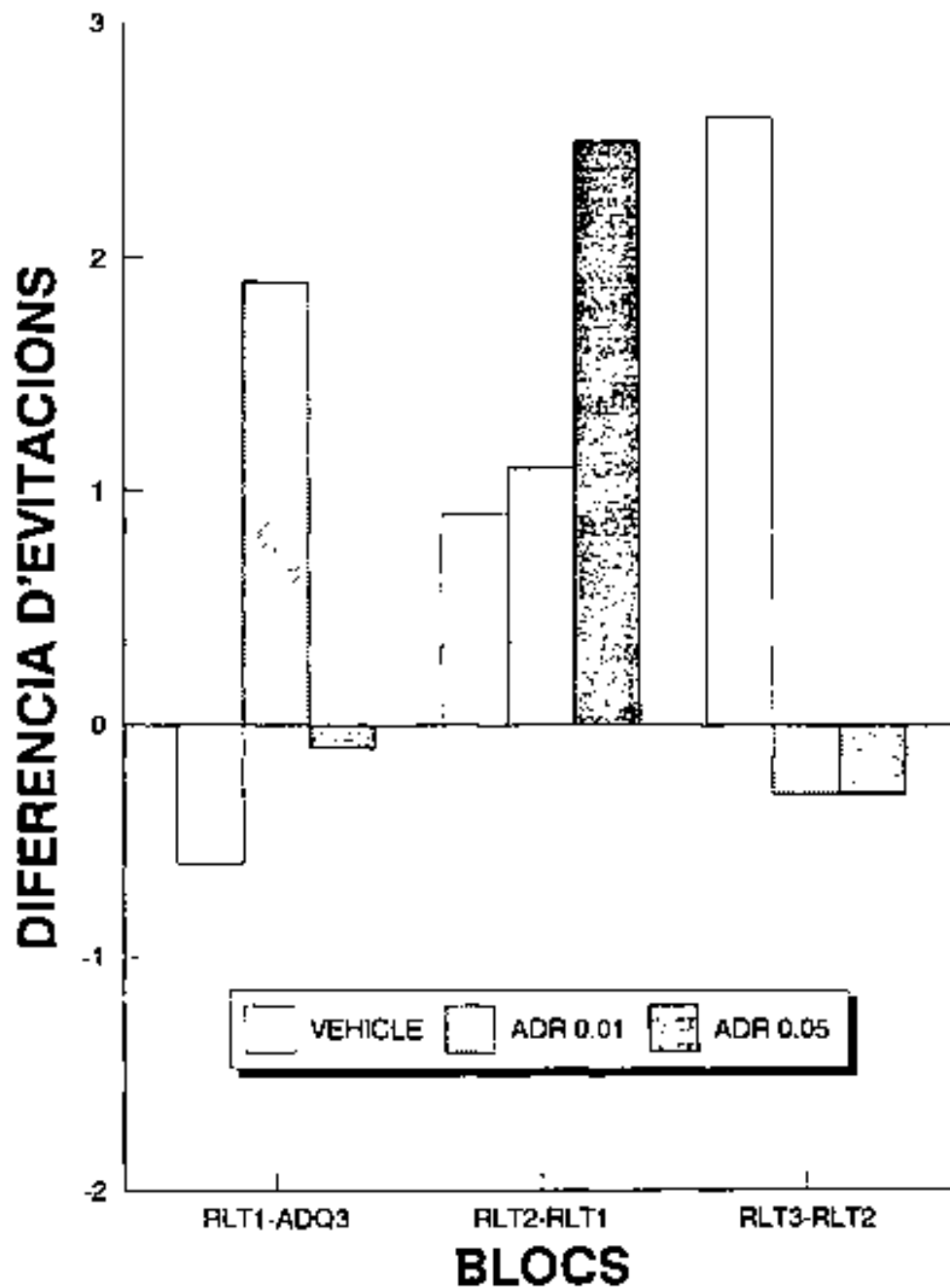


Figura 4.2.8. Diferència, per a cada grup experimental, entre el nombre mitjà de respostes d'evitació realitzades en un bloc i les realitzades en el bloc anterior.

4.2.2.4. Activitat a la gàbia d'evitació activa

a) *Durant els períodes previs a les sessions d'adquisició i retenció*

A la taula 4.2.9 es presenten els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre de creuaments realitzats per cadascun dels grups experimentals en els períodes de lliure deambulació pre-adquisició i pre-retenció. Aquest valors mitjans es representen a la figura 4.2.9, en la qual es pot observar la igualtat entre-grups a les dues sessions, així com la tendència que mostren tots els grups a disminuir el nombre de carreres en el període pre-retenció en relació al període pre-adquisició. Una anàlisi de la variància va confirmar tant la disminució del nombre de creuaments ($F(1,27)=44.35$, $p<0.001$) igual per a tots els grups, com la inexistència de diferències entre-grups en cap de les dues sessions.

Taula 4.2.9. *Nombre de carreres en les sessions de lliure deambulació prèvies a les sessions d'adquisició i retenció (20 dies), per a cada grup. A cada casella s'especifiquen els valors mitjans i, entre parèntesis, les desviacions estàndar.*

SESSIÓ	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
PRE-ADQUISICIÓ	29.4 (5.3)	32.9 (6.5)	32.3 (7.8)
PRE-RETENCIÓ	15.4 (9.83)	25.0 (14.1)	19.7 (8.7)

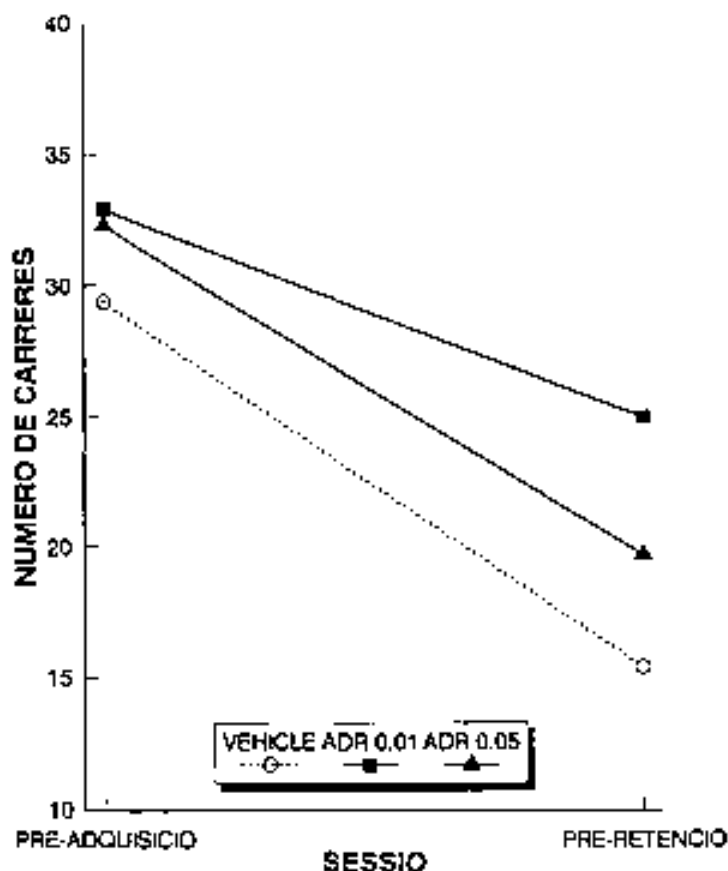


Figura 4.2.9. Nombre mitjà de carreres per a cada grup experimental durant els períodes de lliure deambulació previs a les sessions d'adquisició i de retenció (20 dies).

b) Durant les sessions d'adquisició i retenció

Respecte a l'activitat a la gàbia d'evitació activa durant les sessions d'adquisició i retenció, a la taula 4.2.10 es mostren els valors mitjans i les desviacions estàndar del nombre de carreres entre-assaigs en cada bloc d'adquisició i de retenció per a cada grup. Aquests valors mitjans es troben representats gràficament a la figura 4.2.10.

Taula 4.2.10. Nombre de carreres entre-assaig en cadascun dels blocs de les sessions d'adquisició i reiençió (20 dies), per a cada grup. A cada casella s'especificuen, en ordre vertical, els valors mitjans i les desviacions estàndar.

BLOC	GRUP EXPERIMENTAL		
	Vehicle	ADR 0.01	ADR 0.05
ADQ 1-10	6.2 (5.5)	9.4 (6.0)	9.1 (6.7)
ADQ 11-20	5.4 (4.5)	5.9 (3.1)	4.4 (4.9)
ADQ 21-30	4.0 (3.4)	6.6 (4.6)	5.7 (5.2)
TOTAL ADQ.	15.6 (11.4)	21.9 (8.5)	19.5 (14.1)
RLT 1-10	12.0 (9.3)	21.9 (9.7)	16.0 (13.5)
RLT 11-20	12.7 (10.8)	22.1 (11.1)	14.1 (12.2)
RLT 21-30	13.4 (7.9)	20.2 (8.8)	16.3 (11.2)
TOTAL RLT.	38.1 (24.2)	64.2 (26.1)	46.4 (27.9)

Tal com mostra la figura 4.2.10 el nombre de carreres entre-assaigs realitzades en cada bloc de la sessió d'adquisició va ser semblant en els diferents grups. Una anàlisi de la variància va confirmar aquesta igualtat entre-grups a tots els blocs. Aquesta mateixa anàlisi va posar de manifest que encara que existeixen diferències significatives entre els diferents blocs ($F(2,54)=5.26$, $p=0.008$), aquestes diferències no depenien del grup.

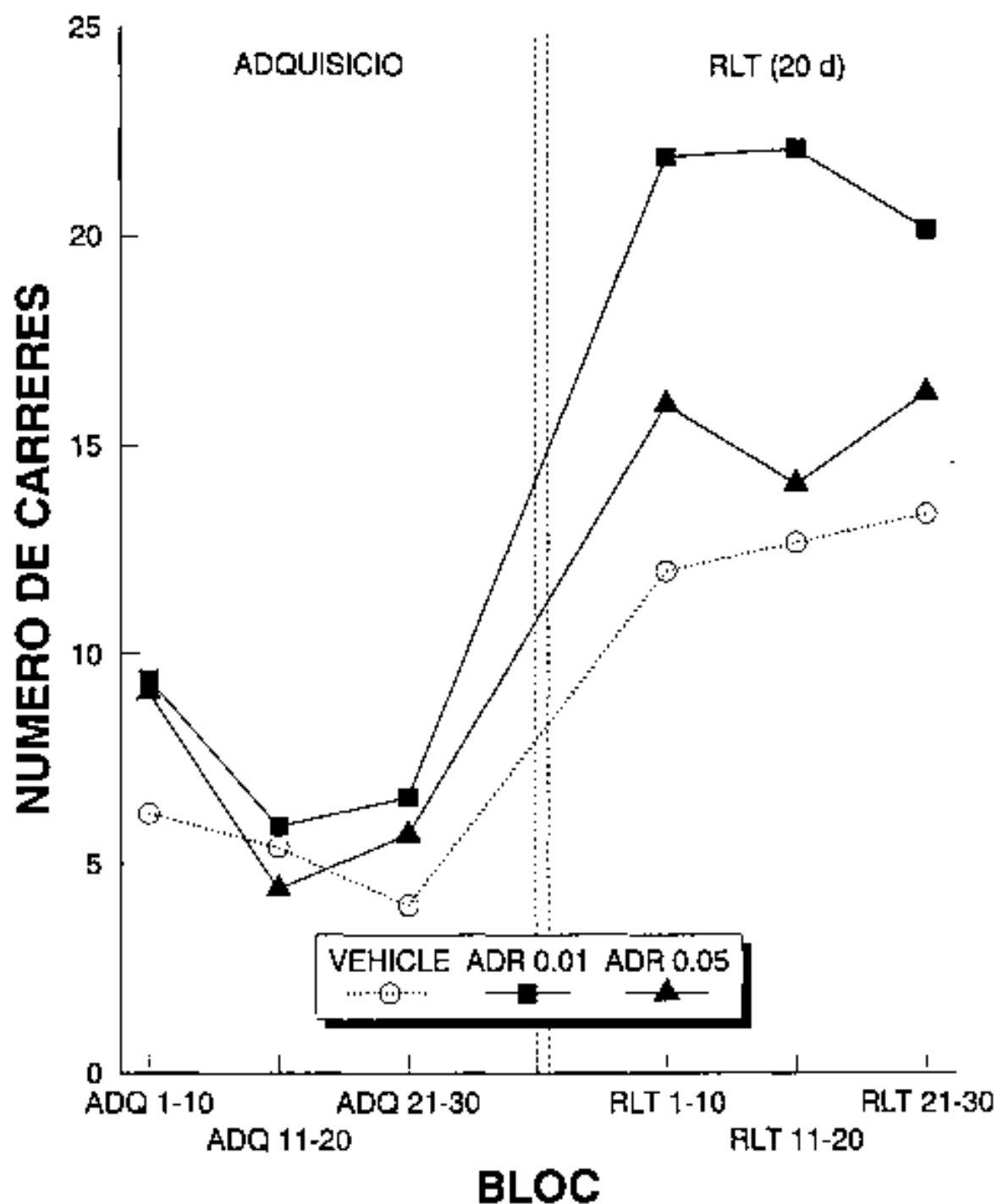


Figura 4.2.10. Nombre mitjà de carreres entre-assaig per a cada grup experimental en cadascun dels blocs de les sessions d'adquisició i retenció a llarg termini (20 dies).

A la taula 4.2.10 i a la figura 4.2.10 podem observar també els valors mitjans del nombre de carreres entre-assaigs en cada bloc de la sessió de retenció a llarg termini realitzada 20 dies després de la sessió d'adquisició. En aquesta gràfica podem observar com el nombre de carreres en el primer bloc de retenció (RLT 1-10) augmenta d'una manera general per a tots els grups respecte a l'últim bloc d'adquisició (ADQ 21-30), i es manté estable al llarg de la resta de blocs de la sessió de retenció.

Una anàlisi de la variància tenint en compte els blocs ADQ 21-30 i RLT 1-10, va posar de manifest un increment significatiu en el nombre de carreres ($F(1,27) = 37.55$, $p < 0.001$) igual per a tots els grups. El mateix tipus d'anàlisi realitzada tenint en compte el nombre de carreres de tots els grups al llarg de tots els blocs de la sessió de retenció, va confirmar que aquest es mantenia constant a partir del bloc RLT 1-10, ja que ni el factor grup, ni el factor sessió, ni el factor interacció van ser significatius; és a dir, el nombre de carreres es manté constant al llarg de tota la sessió i no hi ha diferències entre els grups en cap de les sessions.

5. DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

5.1. EFECTES DEL TRACTAMENT AMB ADRENALINA

La majoria dels resultats obtinguts en els nostres experiments indiquen que l'adrenalina post-entrenament, administrada per via intraperitoneal, pot facilitar l'adquisició i la retenció a llarg termini del condicionament d'evitació activa de dos sentits. Així, en l'experiment I es va observar que una dosi de 0.05 mg/kg d'adrenalina administrada immediatament després de cadascuna de les sessions d'entrenament distribuït va facilitar el procés d'adquisició. Concretament, el nombre d'evitacions assolit pel grup tractat amb aquesta dosi d'adrenalina va ser superior al del grup VEHICLE a partir de la tercera sessió d'entrenament, malgrat que en la quarta sessió les diferències no van arribar a ser estadísticament significatives. A més, el nivell d'evitacions assolit pel grup ADR 0.05 es va mantenir a llarg termini (20 dies), tot i que aleshores la diferència amb el grup VEHICLE, que també va mantenir el seu nivell d'evitacions a llarg termini, va deixar de ser significativa (vegeu figura 3.2.4). Per altra banda, en el grup tractat amb 0.1 mg/kg d'adrenalina es va observar un increment significatiu del nombre d'evitacions en la sessió de retenció a llarg termini (20 dies) respecte a l'última sessió d'adquisició, la qual cosa podria estar indicant que aquest tractament, malgrat no ser capaç de facilitar el procés d'adquisició d'un entrenament distribuït, és capaç de facilitar-ne la seva retenció a molt més llarg termini. No obstant, sospitem que aquesta millora a llarg termini en el nivell d'evitacions del grup ADR 0.1 deu ser similar al lleuger increment que s'observa en el grup VEHICLE, però que en el cas del primer arriba a la significació estadística per l'existència d'una "caiguda" prèvia del nombre d'evitacions entre la quarta i la cinquena sessió d'entrenament (vegeu figura 3.2.4).

La facilitació de l'adquisició observada en el grup ADR 0.05 sembla atribuïble al tractament amb adrenalina, ja que els diferents grups experimentals no es van diferenciar respecte a altres variables capaces d'afectar l'execució de la resposta, com poden ser el pes o el nivell basal de l'activitat locomotora dels subjectes. Per altra banda, el tractament amb adrenalina no sembla haver tingut els seus efectes facilitadors sobre l'execució de la tasca actuant sobre l'activitat locomotora, ja que no es van detectar diferències entre-grups en el nombre de creuaments entre-assaig en cap sessió. A més, ja que l'adrenalina era administrada immediatament després de les sessions d'entrenament, l'execució durant les sessions d'adquisició i retenció no podia ser afectada directament pel tractament.

Aquests resultats semblen indicar que els efectes facilitadors de l'administració d'adrenalina post-entrenament sobre l'adquisició i la retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits estan relacionats amb la modulació dels processos de consolidació de la memòria. Diferents treballs han mostrat que les situacions estressants, com podria ser l'entrenament en una tasca aversiva, produeixen un alliberament d'adrenalina per part de la medulla adrenal (vegeu 2.1.5.2 i 2.2.1.1). S'ha proposat (McGaugh, 1983; McGaugh i Gold, 1989) que aquesta adrenalina podria actuar com un mecanisme fisiològic endogen de modulació de la memòria. D'aquesta manera, l'adrenalina administrada produiria els seus efectes sobre la memòria sumant-se a l'adrenalina alliberada per la pròpia situació d'entrenament.

Nombrosos treballs han mostrat que l'efecte de l'adrenalina sobre la consolidació de la memòria és dosi-dependent. En aquest sentit, la relació entre els nivells d'adrenalina en plasma i la modulació de la memòria s'ajusta a una funció en forma d'U invertida (Gold, McCarty i Sternberg, 1982; McCarty i Gold, 1981). Només

nivells moderats d'adrenalina en plasma donen lloc a una facilitació de la consolidació, mentre que nivells excessius poden produir amnèsia retrògrada. D'acord amb aquesta idea, els resultats obtinguts a l'experiment I indiquen que els efectes facilitadors de l'adrenalina post-entrenament són dosi-dependents. Així, només el grup tractat amb 0.05 mg/kg d'adrenalina, però no el grup tractat amb una dosi més alta (0.1 mg/kg), va mostrar una facilitació de l'adquisició respecte al grup VEHICLE. Com ja hem dit, les diferències entre-grups no van mantenir la significació estadística en la prova de retenció a llarg termini; no obstant, és possible que una dosi diferent a les provades (lleugerament més petita o més gran) fos capaç de mantenir la significació de l'efecte facilitador en la sessió de retenció a llarg termini.

Els resultats obtinguts en els experiments II i III mostren que l'administració d'adrenalina post-entrenament facilita la retenció d'un condicionament massiu d'evitació activa de dos sentits quan la prova de retenció es realitza 20 dies després de l'adquisició (experiment III, vegeu figura 4.2.6), però no quan aquesta prova es realitza només 24 hores després de la sessió d'entrenament (experiment II, vegeu figura 4.2.2). En concret, en les condicions de l'experiment III, els animals tractats amb adrenalina assolixen un nivell més alt d'evitacions amb un menor nombre d'assaigs.

La facilitació de la retenció observada a l'experiment III sembla atribuïble al tractament amb adrenalina, ja que, igual que a l'experiment I, no van existir diferències entre-grups pel que fa a d'altres variables com el pes o el nivell d'activitat locomotora basal. A més, les diferències entre-grups en l'execució de la tasca no poden ser explicades per canvis en l'activitat locomotora produïts pel tractament amb adrenalina, ja que no es van detectar diferències entre-grups en el nombre de

creuaments entre-assaig en cada sessió. Finalment, el llarg període de temps existent entre l'administració d'adrenalina i la sessió de retenció fa molt improbable que l'execució durant la retenció pogués ser afectada directament pel tractament. Així doncs, els nostres resultats recolzen la hipòtesi de que l'efecte facilitador de l'administració d'adrenalina post-entrenament sobre la retenció està relacionat amb la modulació dels processos de consolidació de la memòria.

La manca d'efectes facilitadors per part de l'adrenalina post-entrenament en l'experiment II (retenció a les 24 hores) podria tenir tres possibles interpretacions. En primer lloc podria ser que el període de lliure deambulació previ a les sessions de retenció produís un efecte contrari en la sessió de retenció realitzada a les 24 hores, on podria haver tingut un efecte d'extinció, i en la sessió de retenció als 20 dies, on aquest període previ podria ajudar l'animal a situar-se en el context de les condicions del condicionament. No obstant, en l'únic treball que coneixem en el què s'ha utilitzat una tasca d'evitació activa de dos sentits (Netto i Maltchik, 1990) es va observar facilitació de la retenció a les 24 hores malgrat l'existència d'un període previ de lliure deambulació (3 minuts). A més, existeix almenys un treball (Izquierdo i Pereira, 1989) en el qual l'exposició dels animals a una sessió d'extinció entre el condicionament i la prova de retenció d'una tasca senzilla com l'evitació passiva no va bloquejar l'efecte facilitador de l'adrenalina. Malgrat tot, la informació existent no sembla suficient com per descartar totalment la possibilitat d'un efecte diferencial del període de lliure deambulació en les proves de retenció realitzades a les 24 hores (experiment II) i als 20 dies (experiment III). En segon lloc, podria ser que les dosis d'adrenalina administrades en l'experiment II fossin excessives, sobrepassant el nivell òptim d'adrenalina en plasma per aconseguir una bona execució (vegeu 2.2.1.2), però sense arribar a nivells disruptors. En aquest cas l'efecte facilitador trobat en la prova de

retenció als 20 dies caldria explicar-la com una disminució de l'efecte de l'adrenalina al llarg del temps. No obstant, sembla força improbable que la disminució al llarg del temps del possible efecte d'una dosi massa alta, i que per tant ha sobrepassat el nivell òptim d'adrenalina en plasma en el període post-entrenament, pugui donar lloc a un efecte facilitador quan la retenció es realitza als 20 dies. Finalment, podria ser que les dosis d'adrenalina administrades no fossin suficientment altes per facilitar una retenció relativament a curt termini. En aquest cas, la facilitació obtinguda en la prova de retenció realitzada als 20 dies indica que l'efecte facilitador existeix, però que requereix un període mínim (més de 24 hores) per manifestar-se. Aquesta possibilitat suggereix que els efectes de l'adrenalina sobre la retenció a llarg termini són lents i, almenys en determinades condicions i fins a cert punt, poden "créixer" amb el temps.

Els efectes facilitadors de l'adrenalina sobre la retenció a llarg termini observats en l'experiment III van ser també dosi-dependents. Així, comparant el grup VEHICLE amb els grups tractats amb adrenalina veiem com el grup ADR 0.01 va mostrar una facilitació en el nombre d'evitacions tant en el primer com en el segon bloc de la sessió de retenció, mentre que el grup ADR 0.05 només va mostrar aquesta millora en el segon bloc de la sessió de retenció. Així doncs, sembla que ambdues dosis faciliten la retenció, però amb diferent efectivitat. Encara més, tal i com pot observar-se en la figura 4.2.8, cada grup mostra el major augment en el nombre d'evitacions, en comparació amb el bloc anterior, en un bloc específic de la sessió de retenció a llarg termini. Els resultats suggereixen que aquest augment apareix abans com més gran és la facilitació; així, el grup ADR 0.01 mostra aquest increment en el primer bloc, observant-se un increment en el nombre d'evitacions en el 90 % dels subjectes d'aquest grup; mentre que, per la seva part, el grup ADR 0.05 mostra l'increment en el segon bloc i el grup VEHICLE en el tercer. Donat que la sessió de retenció estava

composada per un nombre relativament alt d'assaigs (30 assaigs), aquesta sessió no pot ser considerada exclusivament com una prova de retenció, sinó que també és una sessió d'aprenentatge, ja que els animals són capaços de millorar la seva execució al llarg de la sessió. Segons això, una millor retenció de la sessió de condicionament hauria de donar lloc en la prova de memòria a llarg termini a un alt nivell d'evitacions amb un menor nombre d'assaigs. Tal i com es pot veure a la figura 4.2.6, el grup ADR 0.01 mostra ja un alt nivell d'evitacions en el primer bloc de la sessió de retenció i manté aquest nivell en els següents blocs. El grup ADR 0.05 aconseguix el mateix nivell d'evitacions que el grup ADR 0.01 en el segon bloc, i també el manté en el tercer bloc. És en aquest darrer bloc on el grup VEHICLE arriba al seu màxim nivell d'evitacions, igualant els altres dos grups. Així doncs, en el darrer bloc de la sessió de retenció tots els grups mostren el mateix nivell d'aprenentatge.

En definitiva, l'administració post-entrenament d'adrenalina perifèrica immediatament després de la/es sessió/ns d'adquisició sembla facilitar la consolidació de la memòria de l'experiència prèvia de manera dosi-dependent, i aquest efecte facilitador pot expressar-se tant en una millora de l'adquisició (Experiment I) com en una millora de la retenció quan la demora entre el condicionament i la prova de retenció és suficientment llarga (Experiment III). Pel que fa al paradigma distribuït, les diferències entre el grup ADR 0.05 i el grup VEHICLE comencen en la tercera sessió de condicionament i semblen mantenir-se al llarg de les sessions següents, malgrat que en la quarta sessió i en la prova de retenció a llarg termini les diferències entre-grups no van arribar a ser significatives. Aquests resultats suggereixen que en el paradigma distribuït l'adrenalina facilita l'aprenentatge augmentant el seu nivell i no simplement accelerant aquest procés. Pel que fa al condicionament massiu, en la sessió de retenció a llarg termini els diferents grups aconseguixen progressivament

el mateix nivell d'evitacions, suggerint que en aquest tipus de paradigma l'adrenalina accelera l'aprenentatge, presumiblement actuant sobre els processos de consolidació de la memòria, però no condueix a un augment de la magnitud del mateix.

5.2. EFECTES DE LA INJECCIÓ INTRAPERITONEAL *PER SE*

Els resultats obtinguts en l'experiment I semblen mostrar que la injecció intraperitoneal post-entrenament per ella mateixa no produeix cap efecte significatiu sobre el procés d'adquisició (vegeu figura 3.2.3), ja que no s'observen diferències significatives en el nombre d'evitacions entre els grups CONTROL i VEHICLE en cap de les sessions. No obstant, tal i com podem observar en la figura 5.2.1, tampoc semblen existir diferències pel que fa al nombre d'evitacions entre el grup CONTROL i el grup facilitat d'adrenalina (ADR 0.05). És a dir, la corba d'aprenentatge del grup CONTROL es situa per sobre de la funció del grup VEHICLE i per sota del grup ADR 0.05, però sense mostrar diferències amb cap d'ells. Aquesta manca de diferències respecte al grup facilitat ADR 0.05, confirmades per anàlisis estadístiques, així com respecte al grup VEHICLE, suggereix que la simple administració intraperitoneal d'una substància inòcua tendeix a produir un cert efecte disruptor del procés d'adquisició. Cal tenir en compte que aquest lleuger efecte disruptor produït per la pròpia administració intraperitoneal no només està afectant al grup VEHICLE, sinó que també estaria disminuint el nivell d'evitacions dels grups tractats amb adrenalina, ja que aquests també reben la manipulació necessària per realitzar aquest tipus d'administració. És a dir, en el cas de no existir aquesta tendència disruptora, el número d'evitacions del grup ADR 0.05 probablement seria superior al mostrat en

la figura 5.2.1, i molt possiblement les diferències entre aquest grup i el grup CONTROL serien estadísticament significatives.

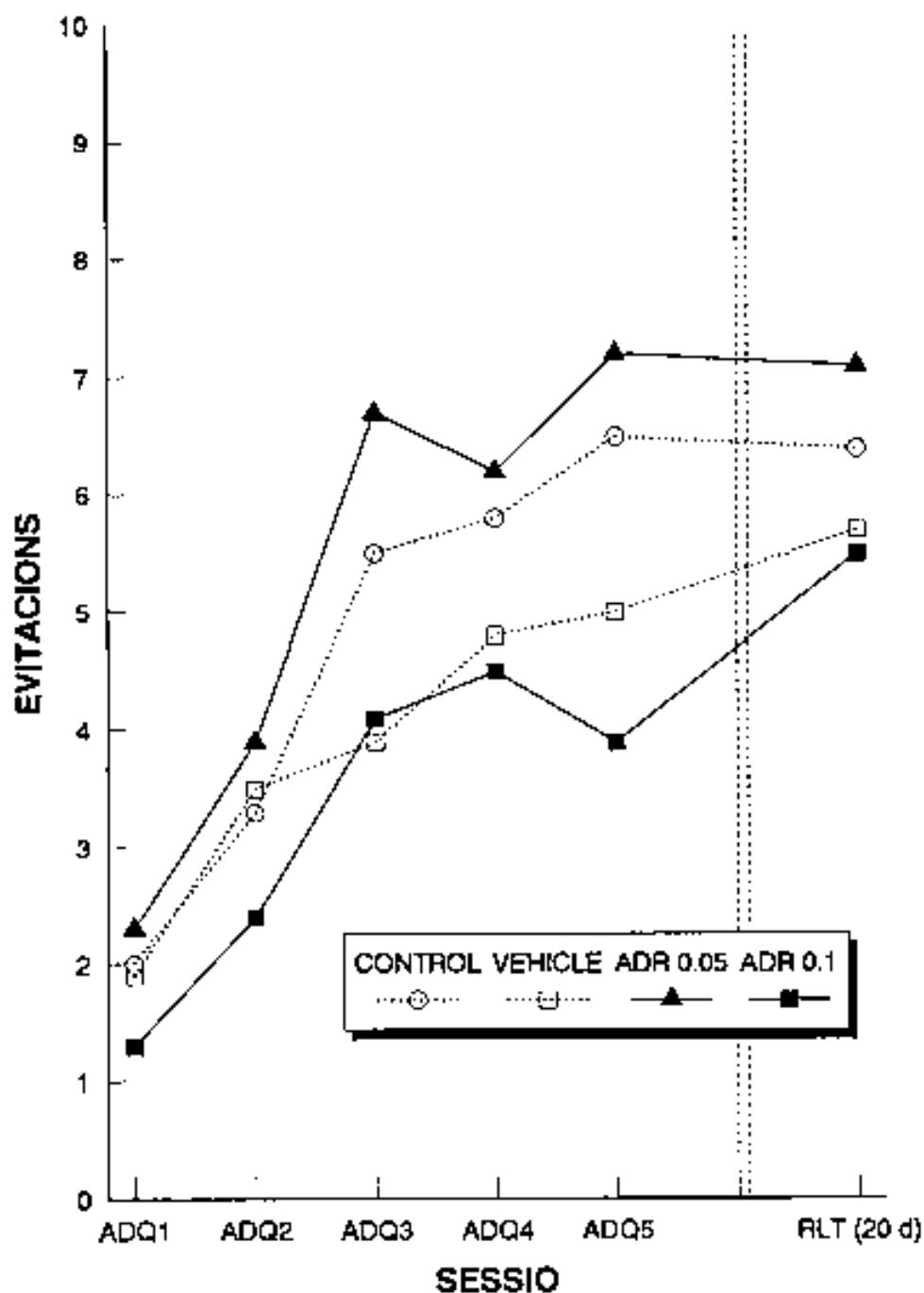


Figura 5.2.1. Nombre mitjà d'evitacions dels grups CONTROL, VEHICLE, ADR 0.05 i ADR 0.1 en cadascuna de les sessions d'adquisició i retenció (Experiment 1).

És probable que aquest efecte disruptor de la injecció intraperitoneal *per se* estigui relacionat amb un augment en l'alliberació d'alguna hormona. No obstant, no creiem que aquesta hormona pugui ser l'adrenalina, ja que en aquest cas la seva administració post-entrenament augmentaria la concentració d'adrenalina en plasma per sobre del nivell ja massa elevat degut a la injecció, produint una disrupció encara més gran de la memòria i no una facilitació de la mateixa com s'observa realment.

En resum, sembla que la injecció intraperitoneal *per se* produeix un lleuger efecte disruptor sobre el procés d'adquisició d'un condicionament distribuït d'evitació activa de dos sentits, que no està relacionat amb alteracions en l'alliberació d'adrenalina.

5.3. L'ADRENALINA COM A POSSIBLE MEDIADOR EN LA FACILITACIÓ DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA PRODUÏDA PER L'AEIC I EL MPA

Tal com hem indicat en el plantejament del present treball, el nostre interès pels efectes de l'adrenalina sobre els processos d'aprenentatge i memòria va néixer principalment pel fet de que sospitem que la facilitació d'aquests processos observada en el nostre laboratori amb l'AEIC i el MPA podria estar mediatitzada per l'alliberació d'adrenalina. Els resultats obtinguts mostren que l'adrenalina no solament facilita la retenció de tasques senzilles (vegeu 2.2.1.2), sinó que també és capaç de facilitar l'adquisició i la retenció d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits; és a dir, el mateix tipus de condicionament en el què prèviament hem observat els efectes facilitadors de l'AEIC i el MPA. El patró de facilitació causat per l'adrenalina sobre el procés d'adquisició de l'aprenentatge observat en l'experiment I (paradigma

d'aprenentatge distribuït) és el mateix que l'obtingut en els treballs realitzats en el nostre laboratori, utilitzant el mateix tipus de paradigma, amb els tractaments d'AEIC (Segura, Portell i Morgado, 1991) o MPA (Martí, Portell i Morgado, 1988; Coll, Martí i Morgado, 1991).

En relació al paradigma d'aprenentatge massiu, només podem comparar els patrons de facilitació produïts per l'adrenalina amb els aconseguits amb l'AEIC, ja que no disposem encara de dades suficients respecte a la possible facilitació d'aquesta tasca mitjançant el tractament de MPA. Pel que fa a l'adrenalina, hem vist que era capaç de facilitar la retenció quan existia una demora de 20 dies (experiment III) entre l'adquisició i la retenció, però no es produïa cap efecte quan la demora era de 24 hores (experiment II). En canvi, els resultats obtinguts en el treball realitzat al nostre laboratori amb un paradigma d'aprenentatge massiu i amb tractament d'AEIC van ser força diferents, ja que es va observar la facilitació de la retenció a las 24 hores, però no quan la prova de retenció es va realitzar als 7, 15 o 60 dies (Aldavert, 1992). Així doncs, aquesta diferència en els patrons de facilitació no sembla recolzar la hipòtesi d'una possible mediació adrenèrgica en l'efecte facilitador de l'AEIC sobre un paradigma d'aprenentatge massiu.

Malgrat l'important paper que poden estar jugant tant la dosi d'adrenalina com la intensitat i nombre de reforços utilitzats en l'AEIC, la disparitat dels resultats sembla suggerir l'existència de dos mecanismes de facilitació de la retenció a llarg termini. En primer lloc existiria un mecanisme d'acció ràpida que facilitaria els processos de consolidació de la memòria de forma immediata, però els seus efectes podrien no ser perdurables a llarg termini. Per aquesta via actuaria l'AEIC i probablement altres tractaments facilitadors que impliquen estimulacions cerebrals. En segon lloc podria

existir un sistema d'acció més lenta, l'efecte del qual augmentaria, fins a cert punt, a mesura que passa el temps des del moment de l'adquisició. Aquest podria ser el mecanisme pel què actuaria l'adrenalina sobre la memòria a llarg termini, ja que possibilitaria que una dosi massa baixa com per tenir efecte en la prova de retenció a les 24 hores fos capaç de facilitar l'execució d'aquesta mateixa prova en augmentar la demora entre l'adquisició i la retenció.

En definitiva, el nostre treball suposa un pas endavant de cara a confirmar la possibilitat de què el MPA i/o l'AEIC facilitin el procés d'adquisició d'un condicionament distribuït d'evitació activa de dos sentits mitjançant, almenys en part, l'alliberació d'adrenalina perifèrica. A més, suggereix la possibilitat de què existeixin diferents mecanismes de facilitació de la retenció a llarg termini, un d'efectes ràpids, i un altre d'acció lenta que es manifesta a més llarg termini. Cal determinar per quina d'aquestes vies actuaria el tractament de MPA en ser administrat després d'un condicionament massiu. De confirmar-se que només mostra el seu efecte facilitador als 20 dies, però no en la retenció a les 24 hores, podríem considerar que almenys aquest tractament podria exercir els seus efectes a llarg termini mitjançant l'alliberació d'adrenalina.

6. RESUM I CONCLUSIONS

6. RESUM I CONCLUSIONS

Diversos treballs en el nostre laboratori han mostrat com l'administració post-entrenament d'un tractament d'autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC) (Segura, Capdevila, Martí i Morgado, 1988; Segura, Portell i Morgado, 1991) o del mètode de la plataforma aïllada (MPA) (Martí, Portell i Morgado, 1988; Coll, Martí i Morgado, 1991) és capaç de facilitar l'adquisició i la retenció a llarg termini d'un condicionament distribuït d'evitació activa de dos sentits. A més, l'AEIC també ha mostrat un efecte facilitador de la retenció d'aquesta mateixa tasca quan s'han entrenat els animals segons un paradigma de tipus massiu i la prova de retenció s'ha realitzat a les 24 hores, però no quan s'ha dut a terme a més llarg termini (Aldavert, 1992). Malgrat que no disposem encara de dades concluent, és probable que el tractament MPA pugui facilitar també la retenció d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits quan l'entrenament es realitza de forma massiva (treball en curs de realització).

La similitud dels patrons de facilitació de l'AEIC i el MPA sobre l'adquisició i la retenció a llarg termini del condicionament distribuït (Segura, Capdevila, Martí i Morgado, 1988) fan pensar en la possibilitat de què ambdós tractaments estiguin facilitant la consolidació de la memòria a través d'un mateix sistema. Gold i Sternberg (1978) van proposar una hipòtesi segons la qual molts tractaments moduladors de la memòria podrien estar exercint els seus efectes moduladors a través de l'alliberació d'adrenalina, la qual s'ha proposat com un sistema fisiològic endogen de modulació de la memòria (McGaugh, 1983, McGaugh i Gold, 1989). Així doncs, és possible que l'alliberació d'adrenalina participi, almenys en part, en la facilitació de la consolidació de la memòria produïda per l'AEIC i el MPA.

Sembla ben establert que l'adrenalina és capaç de facilitar la memòria de tasques senzilles com l'evitació passiva i el laberint en Y; no obstant, no semblen existir estudis on s'hagin utilitzat condicionaments més complexes i més similars, per tant, al tipus de tasca en el què hem observat la facilitació produïda per l'AEIC i el MPA. Per tant, abans d'estudiar directament la possible implicació adrenèrgica en l'efecte facilitador d'aquests tractaments, calia comprovar que l'adrenalina per si mateixa fos capaç de facilitar el procés d'adquisició i la retenció a llarg termini del tipus de tasca en la què hem observat l'efecte facilitador de l'AEIC i el MPA, és a dir, el condicionament d'evitació activa de dos sentits.

Per assolir aquest objectiu vam dissenyar tres experiments:

En el primer experiment, dut a terme amb 59 rates de la soca Wistar, es va estudiar si l'administració d'adrenalina després de cada sessió d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits distribuït (5 sessions de 10 assaigs cadascuna realitzades a intervals de 24 hores) era capaç de facilitar el procés d'adquisició d'aquesta tasca, i si aquesta facilitació es mantenia a llarg termini (20 dies).

En el segon i tercer experiment, duts a terme amb 36 i 30 rates de la soca Wistar respectivament, es va estudiar si l'administració d'adrenalina després de l'única sessió d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits massiu (1 sessió de 30 assaigs) era capaç de facilitar la retenció a llarg termini de la tasca a les 24 hores (Experiment II) i/o als 20 dies (Experiment III).

L'anàlisi dels resultats obtinguts ens ha portat a les següents conclusions:

- 1) L'administració d'adrenalina després de cada sessió d'un condicionament distribuït d'evitació activa de dos sentits és capaç de facilitar el procés d'adquisició, i aquest alt nivell d'evitacions assolit es manté a llarg termini (20 dies)
- 2) L'administració d'adrenalina post-entrenament és capaç de facilitar la retenció d'un condicionament massiu d'evitació activa de dos sentits quan existeix la demora suficient entre l'adquisició i la prova de retenció (20 dies), però no en demores menors (24 hores) .
- 3) L'efecte facilitador de l'adrenalina és dosi-dependent.
- 4) Els efectes facilitadors de l'adrenalina post-entrenament sobre el procés d'adquisició i retenció a llarg termini semblen estar relacionats amb la modulació dels processos de consolidació de la memòria.
- 5) Sota un paradigma d'aprenentatge distribuït, l'adrenalina podria facilitar l'aprenentatge augmentant el seu nivell, i no simplement accelerant aquest procés. En canvi, sota un paradigma d'aprenentatge massiu, l'adrenalina només sembla accelerar l'aprenentatge.
- 6) La facilitació del condicionament distribuït obtinguda amb els tractaments d'AEIC i MPA podria estar mediatitzada per l'alliberació d'adrenalina, ja que el patró de facilitació produït per l'adrenalina sobre aquest tipus de condicionament és força similar a l'aconseguit amb AEIC i MPA.
- 7) La facilitació del condicionament massiu obtinguda amb AEIC probablement no està mediatitzada per l'alliberament d'adrenalina, ja que el patró de facilitació produït per l'adrenalina sobre aquest tipus de condicionament sembla diferir del produït per l'AEIC.

- 8) Podrien existir dos mecanismes diferents de facilitació de la retenció a llarg termini, un amb efectes ràpids i un altre amb efectes més lents. En el primer cas, la facilitació trigaria poc temps a manifestar-se, mentre que en el segon cas caldria que transcorregués un cert període de temps mínim abans de què l'efecte facilitador pogués ser observat.
- 9) L'administració d'una injecció intraperitoneal post-entrenament podria tenir per si mateixa un efecte deteriorant sobre l'aprenentatge, que no sembla estar mediatitzat per l'alliberació d'adrenalina.

En definitiva, l'administració d'adrenalina post-entrenament és capaç de facilitar de manera dosi-dependent els processos de consolidació de la memòria, i aquest efecte es mostra tant en la facilitació del procés d'adquisició com en la facilitació de la retenció a llarg termini d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits, ja sigui distribuït o massiu. A més, l'efecte sobre la retenció del condicionament massiu sembla necessitar un cert temps (més de 24 hores) per manifestar-se, degut probablement a què s'activen mecanismes de facilitació d'acció lenta.

7. REFERÈNCIES

7. REFERÈNCIES

- Abramson, S.N. i Molinoff, P.S. (1988). The β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system. In Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 217-230.
- Affolter, H.-U. i Reisine, T. (1988). Epinephrine and CRF stimulation of ACTH release and proopiomelanocortin gene expression. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 166-169.
- Aldavert Vera, L. (1992). Facilitació de l'aprenentatge i la memòria per AEIC, en rates: Efectes sobre la memòria a llarg termini. *Tesi Doctoral*.
- Axelrod, J. (1988). Following the trail of epinephrine from the periphery to the brain. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 3-9.
- Baust, W.; Niemczyk, H. i Vieth, K. (1963). The action of blood pressure on the ascending reticular activating system with special reference to adrenalin-induced EEG arousal. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 15: 63-72.
- Beatty, W.W. i Rush, J.R. (1983). Spatial working memory in rats: Effects of monoaminergic antagonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18: 7-12.
- Bennett, M.C.; Kaleta-Michaels, S.; Arnold, M. i McGaugh, J.L. (1990). Impairment of active avoidance by the noradrenergic neurotoxin DSP4: Attenuation by post-training epinephrine. *Psychopharmacology*, 101: 505-510.
- Berkenbosch, F.; Vermes, I.; Binnekade, R. i Tilders, F.J.H. (1981). B-adrenergic stimulation induces an increase of the plasma levels of immunoreactive alpha-MSH, β -endorphin, ACTH and of corticoesterone. *Life Sciences*, 29: 2249-2256.
- Berman, R.F. (1986). Studies of memory processes using electrical brain stimulation. A Martinez, Jr., J.L. i Kesner, R.P. *Learning and memory. A biological view*, New York: Academic Press, p. 341-374.
- Berridge, M.J. (1987). Inositol trisphosphate and diacylglycerol: Two interacting second messengers. *Annual Reviews of Neuroscience*, 56: 159-193.
- Black, I.B.; Bloom, E.M. i Hamill, R.W. (1978). Central regulation of sympathetic neuron development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 25: 139-156.

- Borrell, J.; de Kloet, E.R. i Bohus, B. (1984). Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affect passive avoidance retention of adrenalectomized rats. *Life Sciences*, **34**: 99-105.
- Borrell, J.; de Kloet, E.R.; Versteeg, D.H.G. i Bohus, B. (1983a). Inhibitory avoidance deficit following short-term adrenalectomy in the rat: The role of adrenal catecholamines. *Behavioral and Neural Biology*, **39**: 241-258.
- Borrell, J.; de Kloet, E.R.; Versteeg, D.H.G. i Bohus, B. (1983b). The role of adrenomedullary catecholamines in the modulation of memory by vasopressin. A Endroczi, E.; de Wied, D.; Angelucci, L. i Scapagnini, V. *Integrative neurohumoral mechanisms: Developments in neuroscience*, Amsterdam: Elsevier/North Holland, p. 85-90.
- Borrell, J.; del Cerro, S.; Guaza, C.; Zubiaur, M.; de Wied, D. i Bohus, B. (1985). Interaction between adrenaline and neuropeptides on modulation of memory processes. A McGaugh, J.L. *Contemporary psychology: Biological processes and theoretical issues*, Amsterdam: Elsevier/North-Holland, p. 17-36.
- Bylund, D.B. (1992). Subtypes of α -1 and α -2 adrenergic receptors. *The FASEB Journal*, **6**: 832-839.
- Bylund, D.B.; Blaxall, H.S.; Murphy, T.J. i Simmoneaux, V. (1991). Pharmacological evidence for α -2C and α -2D adrenergic receptor subtypes. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 27-36.
- Cahill, L. i McGaugh, J.L. (1990). Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behavioral Neuroscience*, **104**: 532-543.
- Cahill, L. i McGaugh, J.L. (1991). NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention-enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology*, **19**: 206-211.
- Calderón, M.D. (1989). La médula adrenal. A Fernández-Tresguerres, J.A. *Fisiología endocrina*, Madrid: EUDEMA, p. 504-527.
- Campese, V.M. i DeQuattro, V. (1989). Functional components of the sympathetic nervous system: Regulation of organ systems. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 1738-1756.

- Carey, R.J. (1987). Post-trial hormonal treatments effects: Memory modulation or perceptual distortion? *Journal of Neuroscience Methods*, 22: 27-30.
- Carrasco, M.A.; Dias, R.D.; Perry, M.L.S.; Wofchuk, S.T.; Souza, D.O. i Izquierdo, I. (1982). Effect of morphine, ACTH, epinephrine, Met-, Leu- and des-Tyr-Met-enkephalin on β -endorphin-like immunoreactivity of rat brain. *Psychoneuroendocrinology*, 7: 229-234.
- Chalmers, D.V. i Levine, S. (1974). The development of heart rate responses to weak and strong shock in the preweaning rat. *Developmental Psychobiology*, 7: 519-527.
- Cherkin, A. i Flood, J.F. (1988). Behavioral pharmacology of memory. A Woody, C.D.; Alkon, D.L. i McGaugh, J.L. *Cellular mechanisms of conditioning and behavioral plasticity*, New York: Plenum Press, p. 343-356.
- Christianson, S.A. i Mjorndal, T. (1985). Adrenalin, emotional arousal and memory. *Scandinavian Journal of Psychology*, 26: 237-248.
- Coll Andreu, M. (1990). Paràmetres temporals en la facilitació d'un aprenentatge d'evitació activa mitjançant el mètode de la plataforma aïllada, en rates. *Tesi Doctoral*.
- Coll-Andreu, M.; Martí-Nicolovius, M. i Morgado-Bernal, I. (1991). Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Temporal effects. *Physiology & Behavior*, 49: 1211-1215.
- Coll Andreu, M. i Morgado Bernal, I. (1992). Modulació hormonal del aprendizaje y la memoria. *Psicothema*, 4: 221-235.
- Conte, C.O.; Rosito, G.B.A.; Palmirini, A.L.F.; Lucion, A.B. i de Almeida, M.A.M.R. (1986). Pre-training adrenaline recovers the amnesic effect of met-enkephalin in demedullated rats. *Behavioural Brain Research*, 21: 163-166.
- Cooper, J.R.; Bloom, F.E. i Roth, R.H. *The biochemical basis of neuropharmacology*, New York:Oxford University Press, 1991. Ed. 6th pp. 220-284.
- Dahlgren, N.; Rosen, I.; Sakabe, T. i Siesjo, B.K. (1980). Cerebral functional, metabolic and circulatory effects of intravenous infusion of adrenaline in the rat. *Brain Research*, 184: 143-152.

- Dantzer, R.; Bluthé, R.M.; Tazi, A.; Mormede, P.; Ettenberg, A.; van der Kooy, D.; Koob, G.F. i Le Moal, M. (1982). Aversive stimulus properties of peripherally injected arginine vasopressin. A Colpaert, F.C. i Slinger, J.C. *Drug discrimination application in CNS pharmacology*, Amsterdam: Elsevier, p. 305-311.
- Davis, H.P. i Squire, L.R. (1984). Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin*, **96**: 518-559.
- de Almeida, M.A.M.R. i Izquierdo, I. (1984). Effect of the intraperitoneal and intracerebroventricular administration of ACTH, epinephrine, or b-endorphin on retrieval of an inhibitory avoidance task in rats. *Behavioral and Neural Biology*, **40**: 119-122.
- de Almeida, M.A.M.R.; Kapczinski, F.P. i Izquierdo, I. (1983). Memory modulation by post-training intraperitoneal, but not intracerebroventricular, administration of ACTH or epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, **39**: 277-283.
- De Boer, S.F.; Koopmans, S.J.; Slangen, J.L. i van Der Gugten, J. (1990). Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: Effect of interstressor interval length. *Physiology and Behavior*, **47**: 1117-1124.
- De Boer, S.F.; Slangen, J.L. i van Der Gugten, J. (1991). Effects of buspirone and chlordiazepoxide on plasma catecholamines and corticosterone levels in stressed and nonstressed rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **38**: 299-308.
- De Boer, S.F. i van Der Gugten, J. (1987). Daily variations in plasma noradrenaline, adrenaline and corticosterone concentration in rats. *Physiology and Behavior*, **40**: 323-328.
- de Wied, D. (1984). Neurohypophysial hormone influences on learning and memory processes. A Lynch, G.; McGaugh, J.L. i Weinberger, N.M. *Neurobiology of learning and memory*, New York: The Guilford Press, p. 289-312.
- Decker, M.W.; Gill, T. i McGaugh, J.L. (1990). Concurrent muscarinic and β -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Research*, **513**: 81-85.
- del Cerro, S. i Borrell, J. (1988). Naloxone prevents the facilitatory effect upon retention induced by adrenaline administration in rats. *Psychopharmacology*, **94**: 227-231.

- Delitala, G. (1989). Clinical neuropharmacology in the management of disorders of the pituitary and hipothalamus. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 454-473.
- DeQuattro, V.; Myers, M. i Campese, V.M. (1989). Anatomy and biochemistry of the sympathetic nervous system. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 1717-1737.
- Dieter, S.E. (1977). Preexposure to situational cues and shock intensity in two-way avoidance learning. *Animal Learning & Behavior*, 5: 403-406.
- Docherty, J.R. (1991). Classification of adrenoceptors. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 59-63.
- Duman, R.S.; Nestler, E.J.; Fishman, P.H. i Enna, S.J. (1991). Heterologous regulation of α - and β -adrenergic receptor function and gene expression. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 201-210.
- Ebenezer, I.S. (1988). Can vasopressin alone act as an unconditioned stimulus to produce passive avoidance behaviour in rats in a typical memory experiment? *Neuropharmacology*, 27: 903-907.
- Ellis, M.E. i Kesner, R.P. (1983). The noradrenergic system of the amygdala and aversive information processing. *Behavioral Neuroscience*, 97: 399-415.
- Exton, J.P. i Blackmore, P.F. (1989). Calcium-mediated hormonal responses. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 58-74.
- Fillenz, M. (1990). *Noradrenergic neurons*, New York: Cambridge University Press.
- Fuller, R.W. (1988). Overview. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 366-370.
- Gallagher, M. (1984). Current perspectives on memory systems and their modulation. A Lynch, G.; McGaugh, J.L. i Weinberger, N.M. *Neurobiology of learning and memory*, New York: The Guilford Press, p. 364-373.
- Gash, D.M. i Thomas, G.J. (1984). The importance of vasopressin. *Trends in Neuroscience*, 7: 64-66.

- Gold, P.E. (1984a). Memory modulation: Neurobiological contexts. A Lynch, G.; McGaugh, J.L. i Weinberger, N.M. *Neurobiology of learning and memory*, New York: The Guilford Press, p. 375-382.
- Gold, P.E. (1984b). Memory modulation: Roles of peripheral catecholamines. A Squire, L.R. i Butters, N. *Neuropsychology of memory*, New York: The Guilford Press.
- Gold, P.E. (1986a). The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, **46**: 87-98.
- Gold, P.E. (1986b). Glucose modulation of memory storage processing. *Behavioral and Neural Biology*, **45**: 342-349.
- Gold, P.E. (1989). Neurobiological features common to memory modulation by many treatments. *Animal Learning & Behavior*, **17**: 94-100.
- Gold, P.E.; Delanoy, R.L. i Merrin, J. (1984). Modulation of long-term potentiation by peripherally administered amphetamine and epinephrine. *Brain Research*, **305**: 103-107.
- Gold, P.E. i McCarty, R. (1981). Plasma catecholamines: Changes after footshock and seizure-producing frontal cortex stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, **31**: 247-260.
- Gold, P.E.; McCarty, R. i Sternberg, D.B. (1982). Peripheral catecholamines and memory modulation. In Ajmone Marsan, C. i Matthies, H. *Neuronal plasticity and memory formation*, New York: Raven Press, p. 327-338.
- Gold, P.E., Murphy, J.M. i Cooley, S. (1982). Neuroendocrine modulation of memory during development. *Behavioral and Neural Biology*, **35**: 277-293.
- Gold, P.E. i Reigel, J.A. (1980). Extended retrograde amnesia gradients produced by epinephrine injections administered at the time of cortical stimulation. *Physiology and Behavior*, **24**: 1101-1106.
- Gold, P.E. i Sternberg, D.B. (1978). Retrograde amnesia produced by several treatments: Evidence for a common neurobiological mechanism. *Science*, **201**: 367-369.
- Gold, P.E. i Sternberg, D.B. (1980). Neurobiology of amnesia. *Science*, **209**: 837.

- Gold, P.E. i Stone, W.S. (1988). Neuroendocrine effects on memory in aged rodents and humans. *Neurobiology of Aging*, **9**: 709-717.
- Gold, P.E. i van Buskirk, R. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injection. *Behavioral Biology*, **13**: 145-153.
- Gold, P.E. i van Buskirk, R. (1976). Effects of post-training hormone injections on memory process. *Hormones and Behavior*, **7**: 509-517.
- Gold, P.E. i van Buskirk, R. (1978a). Posttraining brain norepinephrine concentration: Correlation with retention performance of avoidance training and with peripheral epinephrine modulation of memory processing. *Behavioral Biology*, **23**: 509-520.
- Gold, P.E. i van Buskirk, R. (1978b). Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on post-trial epinephrine modulation of memory: Relationship to post-training brain norepinephrine concentrations. *Behavioral Biology*, **24**: 168-184.
- Gold, P.E.; van Buskirk, R. i Haycock, J. (1977). Effects of posttraining epinephrine injections on retention of avoidance training. *Behavioral Biology*, **20**: 197-207.
- Gold, P.E.; Vogt, J.A. i Hall, J.L. (1986). Glucose effects on memory: Behavioral and pharmacological characteristics. *Behavioral and Neural Biology*, **46**: 145-155.
- Gold, P.E. i Welsh, K.A. (1987). Regional brain catecholamines and memory: Effects of footshock, amygdala implantation, and stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, **47**: 116-129.
- Gonder-Frederick, L.; Hall, J.L.; Vogt, J.A.; Cox, D.J.; Green, J. i Gold, P.E. (1987). Memory enhancement in elderly humans: Effects of glucose ingestion. *Physiology and Behavior*, **41**: 503-504.
- Gorbman, A.; Dickhoff, W.W.; Vigna, S.R.; Clark, N.B. i Ralph, C.L. *Comparative endocrinology*, New York:Wiley, 1983.
- Grino, M.; Guillaume, V.; Conte-Devolx, B.; Szafarczyk, A.; Joanny, P. i Oliver, C. (1989). Role of central catecholamines in the control of CRF and ACTH secretion. A van Loon, G.R.; Kvetnansky, R.; McCarty, R. i Axelrod, J. *Stress: Neurochemical and humoral mechanisms*, New York: Gordon and Breach, p. 355-367.

- Guaza, C.; Borrell, S. i Borrell, J. (1986). Effects of adrenaline on the acquisition and maintenance of ethanol preference in a taste conditioning paradigm. *Psychopharmacology*, 90: 336-340.
- Hall, J.L. i Gold, P.E. (1986). The effects of training, epinephrine and glucose injections on plasma glucose levels in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 46: 156-167.
- Hall, J.L. i Gold, P.E. (1990). Adrenalectomy-induced memory deficits: Role of plasma glucose levels. *Physiology and Behavior*, 47: 27-33.
- Hall, J.L.; Gonder-Frederick, L.; Chewing, W.W.; Silveira, J. i Gold, P.E. (1989). Glucose enhancement of performance on memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia*, 27: 1129-1138.
- Harley, C.W. (1987). A role for norepinephrine in arousal, emotion and learning?: Limbic modulation by norepinephrine and the Kety hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 11: 419-458.
- Heal, D.J. (1991). Regulation and plasticity of adrenoceptors - An overview. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 231-234.
- Hock, F.J. (1987). Drug influences on learning and memory in aged animals and humans. *Neuropsychobiology*, 17: 145-160.
- Holdefer, R.N. i Jensen, R.A. (1987). The effects of peripheral D-amphetamine, 4-OHamphetamine, and epinephrine on maintained discharge in the locus coeruleus with reference to the modulation of learning and memory by these substances. *Brain Research*, 417: 108-117.
- Hökfelt, T.; Foster, G.A.; Johansson, O.; Schultzberg, M.; Holets, V.; Ju, G.; Skagerberg, G.; Palkovits, M.; Skirboll, L.; Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Goldstein, M. (1988). Morphology of brain epinephrine systems. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 10-31.
- Insel, P.A.; Hughes, R.J.; Ransnäs, L.A.; Leiber, D.; Jasper, J.R.; Howard, M.J.; Motulsky, H.J. i Alousi, A. (1991). Adrenergic receptors coupled to adenylyl cyclase. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 117-126.

- Introvini-Collison, I.B.; Arai, Y. i McGaugh, J.L. (1989). Stria terminalis lesions attenuate the effects of posttraining oxotremorine and atropine on retention. *Psychobiology*, **17**: 397-301.
- Introvini-Collison, I.B. i Baratti, C.M. (1986). Opioid peptidergic systems modulate the activity of β -adrenergic mechanisms during memory consolidation processes. *Behavioral and Neural Biology*, **46**: 227-241.
- Introvini-Collison, I.B.; Cahill, L.; Baratti, C.M. i McGaugh, J.L. (1987). Dynorphin induces task-specific impairment of memory. *Psychobiology*, **15**: 171-174.
- Introvini-Collison, I.B. i McGaugh, J.L. (1986). Memory: Peptide, neurotransmitters and drug influences. *Clinical Neuropharmacology*, **9**: 289-291.
- Introvini-Collison, I.B. i McGaugh, J.L. (1987). Naloxone and β -endorphin alter the effects of posttraining epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Psychopharmacology*, **92**: 229-235.
- Introvini-Collison, I.B.; Miyazaki, B. i McGaugh, J.L. (1991). Involvement of the amygdala in the memory-enhancing effects of clenbuterol. *Psychopharmacology*, **104**: 541-544.
- Introvini-Collison, I.B.; Saghafi, D.; Novack, G.D. i McGaugh, J.L. (1992). Memory-enhancing effects of posttraining dipivefrin and epinephrine: Involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*, **572**: 81-86.
- Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In Lynch, G.; McGaugh, J.L. i Weinberger, N.M. *Neurobiology of learning and memory*, New York: The Guilford Press,
- Izquierdo, I.; Barcik, N. i Brioni, J.D. (1989). Pretest β -endorphin and epinephrine, but not oxotremorine, reverse retrograde interference of a conditioned emotional response in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **33**: 545-548.
- Izquierdo, I.; Carrasco, M.A.; Dias, R.D.; Perry, M.L.S.; Netto, C.A.; Wofchuk, S. i Souza, D.O. (1982). Effects of beta-endorphin, met-, leu-, and des-tyr-met-enkephalin on learned behaviors: One or more effects? *International Congress Series Proceedings-Amsterdam, Excerpta Medica*, **620**: 83-95.

- Izquierdo, I.; Dalmaz, C.; Dias, R.D. i Godoy, M.G. (1988). Memory facilitation by posttraining and pretest ACTH, epinephrine, and vasopressin administration: Two separate effects. *Behavioral Neuroscience*, **102**: 803-806.
- Izquierdo, I. i Dias, R.D. (1983a). Effect of ACTH, epinephrine, β -endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or β -endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, **8**: 81-87.
- Izquierdo, I. i Dias, R.D. (1983b). The influence of adrenergic receptor antagonists on amnesic and anti-amnesic actions of adrenaline and tyramine. *Psychopharmacology*, **80**: 181-183.
- Izquierdo, I. i Dias, R.D. (1983c). Memory as a state dependent phenomenon: Role of ACTH and epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, **38**: 144-149.
- Izquierdo, I. i Dias, R.D. (1985). Influence on memory of posttraining or pre-test injections of ACTH, vasopressin, epinephrine, or β -endorphin, and their interaction with naloxone. *Psychoneuroendocrinology*, **10**: 165-172.
- Izquierdo, I. i Ferreira, M.B.C. (1989). Diazepam prevents post-training drug effects related to state dependency, but not post-training memory facilitation by epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, **51**: 73-79.
- Izquierdo, I. i Graudenz, M. (1980). Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and β -adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology*, **67**: 265-268.
- Izquierdo, I. i McGaugh, J.L. (1987). Retention impairment by posttraining epinephrine: Role of state dependency and of endogenous opioid mechanisms. *Behavioral Neuroscience*, **101**: 778-781.
- Izquierdo, I. i Netto, C.A. (1985). Factors that influence test session performance measured 0, 3, or 6 h after inhibitory avoidance training. *Behavioral and Neural Biology*, **43**: 260-273.
- Izquierdo, I. i Pereira, M.E. (1989). Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. *Behavioral and Neural Biology*, **51**: 108-113.
- Jarry, H.; Duker, E.M. i Wuttke, W. (1985). Adrenal release of catecholamines and Met-enkephalin before and after stress as measured by a novel in vivo dialysis method in the rat. *Neuroscience Letters*, **60**: 273-278.

- Kachidian, P.; Astier, B.; Renaud, B. i Bosler, O. (1990). Adrenergic innervation of noradrenergic locus coeruleus neurones. A dual labeling immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience Letters*, 109: 23-29.
- Kapp, B.S.; Pascoe, J.P. i Bixler, M.A. (1984). The amygdala: A neuroanatomical systems approach to its contribution to aversive conditioning. A Squire, L.R. i Butters, N. *Neuropsychology of memory*, New York: The Guilford Press, p. 473-489.
- Kelner, K.L.; Burns, A.L.; Pollard, H.B.; MacRae, E.K.; Barry, L.A. i Srivastava, M. (1988). Steroid control of neurotransmitter synthesis: Glucocorticoid regulation of phenylethanolamine N-methyltransferase. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 94-102.
- Kendall, D.A. i Robinson, J.P. (1991). Adrenoceptors linked to phosphoinositide hydrolysis. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 127-137.
- Kentridge, R.W.; Shaw, C. i Aggleton, J.P. (1991). Amygdaloid lesions and stimulus-reward associations in the rat. *Behavioural Brain Research*, 42: 57-66.
- Kesner, R.P. (1982). Brain stimulation: Effects on memory. *Behavioral and Neural Biology*, 36: 315-367.
- Kesner, R.P. i Ellis, M.E. (1983). Memory consolidation: Brain region and neurotransmitter specificity. *Neuroscience Letters*, 39: 295-300.
- Kety, S.S. (1970). The biogenic amines in the central nervous system: Their possible roles in arousal, emotion and learning. A Schmitt, F.O. *The neurosciences second study program*, New York: Rockefeller University Press, p. 324-335.
- Kirshner, N.; Corcoran, J.J.; Caughey, B. i Korner, M. (1987). Cromaffin vesicle function in intact cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 493: 207-219.
- Konarska, M.; Stewart, R.E. i McCarty, R. (1990a). Habituation of plasma catecholamine responses to chronic intermittent restraint stress. *Psychobiology*, 18: 30-34.

- Konarska, M.; Stewart, R.E. i McCarty, R. (1990b). Habituation and sensitization of plasma catecholamine responses to chronic intermittent stress: Effects of stressor intensity. *Physiology and Behavior*, **47**: 647-652.
- Kovács, G.L. (1987). The behavioral physiology of vasopressin and oxytocin. A Nerozzi, D.; Goodwin, F.K. i Costa, E. *Hypothalamic dysfunction in neuropsychiatric disorders*, New York: Raven Press
- Kuchel, O. (1991). Stress and catecholamines. A Jasmin, G. i Cantin, M. *Stress revisited. I. Neuroendocrinology of stress. Methods and Achievements in Experimental Pathology*, Basel: Karger, p. 80-103.
- Lefkowitz, R.J.; Stadel, J.M. i Caron, M.G. (1983). Adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptors: Structure and mechanisms of activation and desensitization. *Annual Review of Biochemistry*, **52**: 159-186.
- Le Moal, M.; Dantzer, R.; Michaud, R. i Koob, G.F. (1987). Centrally injected arginine vasopressin (AVP) facilitates social memory in rats. *Neuroscience Letters*, **77**: 353-359.
- Le Moal, M.; Koob, G.F.; Koda, L.Y.; Bloom, F.E.; Manning, M.; Sawyer, W.H. i Rivier, J. (1981). Vasopressor receptor antagonist prevents behavioral effects of vasopressin. *Nature*, **291**: 491-493.
- Lee, M.K.; Graham, S.N. i Gold, P.E. (1988). Memory enhancement with posttraining intraventricular glucose injections in rats. *Behavioral Neuroscience*, **102**: 591-595.
- Liang, K.C.; Bennett, M.C. i McGaugh, J.L. (1985). Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behavioural Brain Research*, **15**: 93-100.
- Liang, K.C.; Juler, R.G. i McGaugh, J.L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: Involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, **368**: 125-133.
- Liang, K.C. i McGaugh, J.L. (1983a). Lesions of the stria terminalis attenuate the amnesic effect of amygdaloid stimulation on avoidance responses. *Brain Research*, **274**: 309-318.

- Liang, K.C. i McGaugh, J.L. (1983b). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, **9**: 49-58.
- Liang, K.C. i McGaugh, J.L. (1987). Effects of adrenal demedullation and stria terminalis lesions on retention of an inhibitory avoidance response. *Psychobiology*, **15**: 154-160.
- Liang, K.C.; McGaugh, J.L. i Yao, H. (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Research*, **508**: 225-233.
- Liang, K.C.; Messing, R.B. i McGaugh, J.L. (1983). Naloxone attenuates amnesia caused by amygdaloid stimulation: The involvement of a central opioid system. *Brain Research*, **271**: 41-49.
- Madden, D.J.; Blumenthal, J.A.; Ekelund, L.G.; Krantz, D.S. i et-al, (1986). Memory performance by mild hypertensives following β -adrenergic blockade. *Psychopharmacology*, **89**: 20-24.
- Martí-Nicolovius, M.; Portell-Cortés, I. i Morgado-Bernal, I. (1988). Improvement of shuttle-box avoidance following post-training treatment in paradoxical sleep deprivation platforms in rats. *Physiology & Behavior*, **43**: 93-98.
- Martinez, Jr., J.L. i Rigter, H. (1982). Enkephalin actions on avoidance conditioning may be related to adrenal medullary function. *Behavioural Brain Research*, **6**: 289-299.
- Martinez, Jr., J.L.; Schulteis, G. i Weinberger, S.B. (1991). How to increase and decrease the strength of memory traces: The effects of drugs and hormones. A Martinez, Jr., J.L. i Kesner, R.P. *Learning and memory. A biological view*, San Diego: Academic Press, p. 149-198.
- Martinez, Jr., J.L.; Vasquez, B.J.; Rigter, H.; Messing, R.B.; Jensen, R.A.; Liang, K.C. i McGaugh, J.L. (1980). Attenuation of amphetamine-induced enhancement of learning by adrenal demedullation. *Brain Research*, **195**: 433-443.
- Martinez, Jr., J.L.; Weinberger, S.B. i Schulteis, G. (1988). Enkephalins and learning and memory: A review of evidence for a site of action outside the blood-brain barrier. *Behavioral and Neural Biology*, **49**: 192-221.

- McAllister, W.R.; McAllister, D.E.; Dieter, S.E. i James, H.J. (1979). Preexposure to situational cues produces a direct relationship between two-way avoidance learning and shock intensity. *Animal Learning & Behavior*, 7: 165-173.
- McCann, S.M. i Krilich, L. (1989). Role of transmitters in control of anterior pituitary hormone release. In DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 117-130.
- McCarty, R. (1981). Aged rats: Diminished sympathetic adrenal medullary response to acute stress. *Behavioral and Neural Biology*, 33: 204-212.
- McCarty, R. i Gold, P.E. (1981). Plasma catecholamines: Effects of footshock level and hormonal modulation of memory storage. *Hormones and Behavior*, 15: 168-182.
- McEntee, W.J. i Crook, T.H. (1990). Age-related memory impairment: A role for catecholamines. *Neurology*, 40: 526-530.
- McGaugh, J.L. (1983). Hormonal influences on memory. *Annual Review of Psychology*, 34: 297-323.
- McGaugh, J.L. (1986). Peripheral and central adrenergic influences on brain systems involved in the modulation of memory storage. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444: 150-161.
- McGaugh, J.L. (1989a). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Reviews of Neuroscience*, 12: 255-287.
- McGaugh, J.L. (1989b). Dissociating learning and performance: Drug and hormone enhancement of memory storage. *Brain Research Bulletin*, 23: 339-346.
- McGaugh, J.L.; Bennett, M.C.; Liang, K.C.; Juler, R.G. i Tam, D. (1987). Memory-enhancing effect of posttraining epinephrine is not blocked by dexamethasone. *Psychobiology*, 15: 343-344.
- McGaugh, J.L. i Gold, P.E. (1989). Hormonal modulation of memory. A Brush, F.B. i Levine, S. *Psychoendocrinology*, New York: Academic Press, p. 305-340.
- McGaugh, J.L.; Introini-Collison, I.B. i Nagahara, A.H. (1988). Memory enhancing effects of posttraining naloxone: Involvement of β -noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Research*, 446: 37-49.

- McGaugh, J.L.; Introini-Collison, I.B.; Nagahara, A.H.; Cahill, L.; Brioni, J.D. i Castellano, C. (1990). Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14: 425-431.
- McGaugh, J.L.; Liang, K.C.; Bennett, M.C. i Sternberg, D.B. (1984). Adrenergic influences on memory storage: Interaction of peripheral and central systems. A Lynch, G.; McGaugh, J.L. i Weinberger, N.M. *Neurobiology of learning and memory*, New York: The Guilford Press,
- Messier, C. i Destrade, C. (1988). Improvement of memory for an operant response by post-training glucose in mice. *Behavioural Brain Research*, 31: 185-191.
- Messier, C.; Durkin, T.; Mrabet, O. i Destrade, C. (1990). Memory-improving action of glucose: Indirect evidence for a facilitation of hippocampal acetylcholine synthesis. *Behavioural Brain Research*, 39: 135-143.
- Messier, C. i White, N.M. (1987). Memory improvement by glucose, fructose, and two glucose analogs: A possible effect on peripheral glucose transport. *Behavioral and Neural Biology*, 48: 104-127.
- Miller, R.R. i Springer, A.D. (1971). Temporal course of amnesia in rats after electroconvulsive shock. *Physiology and Behavior*, 6: 229-233.
- Minneman, K.P.; Wilson, K.M. i Han, C. (1991). A1-adrenergic receptor subtypes: Pharmacology and signal transduction. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 15-25.
- Morris, R.G.H.; Kandel, E.R. i Squire, L.R. (1988). The neuroscience of learning and memory: Cells, neuronal circuits and behavior. *Trends in Neuroscience*, 4: 125-127.
- Netto, C.A. i Maltchik, M. (1990). Distinct mechanisms underlying memory modulation after the first and the second session of two avoidance tasks. *Behavioral and Neural Biology*, 53: 29-38.
- Nichols, A.J. i Ruffolo, R.R., Jr. (1991). A-adrenoceptors and Ca²⁺ translocation in vascular smooth muscle. A Szabadi, E. i Bradshaw, C.M. *Adrenoceptors: Structure, mechanisms, function*, Basel: Birkhäuser Verlag, p. 139-149.
- Overton, D.A. (1991). Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. *Behavioral Pharmacology*, 2: 253-264.

- Packard, M.G. i White, N.M. (1990). Effect of posttraining injection of glucose on acquisition of two appetitive learning tasks. *Psychobiology*, 18: 282-287.
- Parsons, M.W. i Gold, P.E. (1992). Glucose enhancement of memory in elderly humans: An inverted-U dose-response curve. *Neurobiology of Aging*, 13: 401-404.
- Phillips, J.H. i Pryde, J.G. (1987). The cromaffin granule: A model system for the study of hormones and neurotransmitters. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 493: 27-41.
- Polonsky, K.S. i Rubenstein, A.H. (1989). The kinetics and metabolism of insulin, proinsulin, and C-peptide. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 1304-1317.
- Saavedra, J.M. (1988). Brain Epinephrine in hypertension and stress. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 102-116.
- Sahgal, A. (1984). A critique of vasopressin-memory hypothesis. *Psychopharmacology*, 83: 215-228. (Abstract)
- Segura-Torres, P.; Portell-Cortés, I. i Morgado-Bernal, I. (1991). Improvement of shuttle-box avoidance with post-training intracranial self-stimulation, in rats. *Behavioural Brain Research*, 42: 161-167.
- Segura-Torres, P.; Capdevila-Ortós, Ll.; Martí-Nicolovius, M. i Morgado-Bernal, I. (1988). Improvement of shuttle-box learning with pre- and post-trial intracranial self-stimulation in rats. *Behavioural Brain Research*, 29: 111-117.
- Shors, T.J.; Levine, S. i Thompson, R.F. (1990). Effects of adrenalectomy and demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. *Neuroendocrinology*, 51: 70-75.
- Smith, M.A.; Brady, L.S.; Glowa, J.; Gold, P.W. i Herkenham, M. (1991). Effects of stress and adrenalectomy on tyrosine hydroxylase messenger RNA levels in the locus ceruleus by in situ hybridization. *Brain Research*, 544: 26-32.
- Sourkes, T.L. (1983). Pathways of stress in the CNS. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 7: 389-411.
- Squire, L.R.; Davis, H.P. i Spanis, C.W. (1980). Neurobiology of amnesia. *Science*, 209: 836-837.

- Stadel, J.M. i Lefkowitz, R.J. (1989). Dual regulation of adenylate cyclase by stimulatory and inhibitory pathways. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 75-93.
- Sternberg, D.B. i Gold, P.E. (1980). Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on retrograde amnesia produced by frontal cortex stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, 29: 289-302.
- Sternberg, D.B. i Gold, P.E. (1981a). Retrograde amnesia produced by electrical stimulation of the amygdala: Attenuation with adrenergic antagonists. *Brain Research*, 211: 59-65.
- Sternberg, D.B. i Gold, P.E. (1981b). Intraventricular adrenergic antagonist: Failure to attenuate retrograde amnesia. *Physiology and Behavior*, 27: 551-555.
- Sternberg, D.B.; Gold, P.E. i McGaugh, J.L. (1983). Memory facilitation and impairment with suprathreshold electrical brain stimulation: Attenuation with pretrial propranolol injections. *Behavioral and Neural Biology*, 38: 261-268.
- Sternberg, D.B.; Isaacs, K.R.; Gold, P.E. i McGaugh, J.L. (1985). Epinephrine facilitation of appetitive learning: Attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Behavioral and Neural Biology*, 44: 447-453.
- Sternberg, D.B.; Korol, D.; Novack, G. i McGaugh, J.L. (1986). Epinephrine-induced memory facilitation: Attenuation by adrenergic receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 129: 189-193.
- Sternberg, D.B.; Martinez, Jr., J.L.; Gold, P.E. i McGaugh, J.L. (1985). Age-related memory deficits in rats and mice: Enhancement with peripheral injections of epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 44: 213-220.
- Tanaka, T.; Yokoo, H.; Mizoguchi, K.; Yoshida, M.; Tsuda, A. i Tanaka, M. (1991). Noradrenaline release in the rat amygdala is increased by stress: Studies with intracerebral microdialysis. *Brain Research*, 544: 174-176.
- Taylor, J.; Weyers, P.; Harris, N. i Vogel, W.H. (1989). The plasma catecholaminergic stress response is characteristic for a given animal over a one-year period. *Physiology and Behavior*, 46: 853-856.
- Terry, L.C. (1988). Regulation of anterior pituitary hormone secretion by brain epinephrine. A Stolk, J.M.; U'Prichard, D.C. i Fuxe, K. *Epinephrine in the central nervous system*, New York: Oxford University Press, p. 154-165.

- Tilders, F.J.H.; Berkenbosch, F. i Smelik, P.G. (1982). Adrenergic mechanisms involved in the control of pituitary-adrenal activity in the rat: A β -adrenergic stimulatory mechanism. *Endocrinology*, **110**: 114-120.
- TIPS. (1992). TIPS receptor nomenclature supplement. *Trends in Pharmacological Sciences*.
- Tomaz, C.; Dickinson-Anson, H. i McGaugh, J.L. (1992). Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**: 3615-3619.
- Unger, R.H. i Orci, L. (1989). Glucagon secretion and metabolism in man. A DeGroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 1318-1332.
- Valentino, R.J.; Page, M.E. i Curtis, A.L. (1991). Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by hemodynamic stress is due to local release of corticotropin-releasing factor. *Brain Research*, **555**: 25-34.
- Vaswani, K.K.; Richard, C.W. i Tejwani, G.A. (1988). Cold swim stress-induced changes in the levels of opioid peptides in the rat CNS and peripheral tissues. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **29**: 163-168.
- Vogel, W.H. i Harris, N. (1991). Learning and memory of a water T-maze by rats selectively bred for low or high plasma catecholamines stress responses. *Behavioral and Neural Biology*, **56**: 113-117.
- Weil-Malherbe, H.; Axelrod, J. i Tomchick, R. (1959). Blood-brain barrier for adrenaline. *Science*, **129**: 1226-1228.
- Weinberger, N.M.; Gold, P.E. i Sternberg, D.B. (1984). Epinephrine enables pavlovian fear conditioning under anesthesia. *Science*, **223**: 605-607.
- Welsh, K.A. i Gold, P.E. (1985). Brain catecholamines and memory modulation: Effects of footshock, amygdala implantation, and stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, **43**: 119-131.
- White, N.M. i Messier, C. (1988). Effects of adrenal demedullation on the conditioned emotional response and on the memory improving action of glucose. *Behavioral Neuroscience*, **102**: 499-503.

- Winkler, H. (1987). Composition and transport function of membranes of cromaffin granules. Established facts and unresolved topics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **493**: 252-258.
- Winkler, H.; Sietzen, M. i Schober, M. (1987). The life cycle of catecholamine-storing vesicles. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **493**: 3-19.
- Zhang, S.; McGaugh, J.L.; Juler, R.G. i Introini-Collison, I.B. (1987). Naloxone and [Met5]-enkephalin effects on retention: Attenuation by adrenal denervation. *European Journal of Pharmacology*, **138**: 37-44.



T. VAE

2482

Servei de Biblioteques

Ref. 223.840

Dep.

1987/78

