

References

- [1] Ahlenius, S., Enhanced suppression of a conditioned avoidance response by haloperidol but not phenoxybenzamine in rats with bilateral parafascicular lesions, *Exp. Brain Res.*, 40 (1980) 164-169.
- [2] Aldes, L.D., Thalamic connectivity of rat somatic cortex, *Brain Res. Bull.*, 20 (1988) 333-348.
- [3] Barth, D.S. and MacDonald, K.D., Thalamic modulation of high frequency oscillating potential in auditory cortex, *Nature*, 383 (1996) 78-81.
- [4] Berendse, H.W. and Groenewegen, H.J., Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat, *Neuroscience*, 42 (1991) 73-102.
- [5] Buser, P., Thalamic influences on EEG, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 16 (1964) 18-26.
- [6] Cardo, B., Rôle de certains noyaux thalamiques dans l'élaboration et la conservation de divers conditionnements, *Psychol. Franç.*, 10 (1965) 344-351.
- [7] Cardo, B., Effets de la stimulation du noyau parafasciculaire thalamique sur l'acquisition d'un conditionnement d'évitement chez le rat, *Physiol. Behav.*, 2 (1967) 245-248.
- [8] Clavier, R.M. and Gerfen, C.R., Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat, *Brain Res. Bull.*, 8 (1982) 353-358.
- [9] Cornwall, J. and Phillipson, O.T., Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleus of the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin, *Brain Res. Bull.*, 20 (1988) 139-150.

- [10] Dafny, N., Reyes-Vazquez, C. and Qiao, J.T., Modification of nociceptively identified neurons in thalamic parafascicularis by chemical stimulation of dorsal raphe with glutamate, morphine, serotonin and focal dorsal raphe electrical stimulation, *Brain Res.*, 24 (1990) 717-723.
- [11] Delacour, J., Specific functions of a medial thalamic structure in avoidance conditioning in the rat, *Prog. Brain Res.*, 32 (1970) 158-170.
- [12] Delacour, J., Effects of medial thalamic lesions in the rat: a review and an interpretation, *Neuropsychologia*, 9 (1971) 157-174.
- [13] Delacour, J., Albe-Fessard, D. and Libouban, S., Rôle chez le rat de deux noyaux thalamiques dans le conditionnement instrumental, *Neuropsychologia*, 4 (1966) 101-112.
- [14] Groenewegen, H.J. and Berendse, H.W., The specificity of the "nonspecific" midline and intralaminar thalamic nuclei, *Trends Neurosci.*, 17 (1994) 52-57.
- [15] Guillazo-Blanch, G., *Effects of stimulation and lesion of the parafascicular thalamic nucleus on two-way active avoidance conditioning in rats*, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, 1993.
- [16] Guillazo-Blanch, G., Martí-Nicolovius, M., Vale-Martínez, A., Gruart-Massó, A., Segura-Torres, P. and Morgado-Bernal, I., Effects of parafascicular electrical stimulation and lesion upon two-way active avoidance in rats, *Neurobiol. Learn. Memory*, 64 (1995) 215-225.
- [17] Guillazo-Blanch, G., Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M. and Morgado-Bernal, I., Facilitatory and detrimental effects of parafascicular electrical stimulation upon two-way active avoidance conditioning in rats, *Neurobiol. Learn. Memory*, 63 (1995) 209-212.

- [18] Heinsen, H., Rüb, U., Gangnus, D., Jungkunz, G., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schüler, M., Böcker, F., Eisenmenger, W., Götz, M. and Strik, M., Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease, *Acta Neuropathol.*, 91 (1996) 161-168.
- [19] Jones, E.G., The intralaminar nuclei. In E.G. Jones (Ed.), *The Thalamus*, Plenum Press, New York, 1985, pp. 606-645.
- [20] Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B. and Roland, P.E., Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei, *Science*, 271 (1996) 512-515.
- [21] Kruger, L., Saporta, S. and Swanson, L.W., *Photographic Atlas of the Rat Brain*, University Press, Cambridge, 1995.
- [22] Macchi, G. and Bentivoglio, M., The thalamic intralaminar nuclei and the cerebral cortex. In E.G. Jones and A. Peters (Eds.), *Cerebral Cortex*, Plenum Press, New York, 1986, pp. 355-401.
- [23] Martí-Nicolovius, M., Portell-Cortés, I. and Morgado-Bernal, I., Improvement of shuttle-box avoidance following post-training treatment in paradoxical sleep deprivation platforms in rats, *Physiol. Behav.*, 43 (1988) 93-98.
- [24] Mesulam, M.M., Mufson, E.J., Wainer, B.H. and Levey, A.I., Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (CH1-CH6), *Neuroscience*, 10 (1992) 1185-1201.
- [25] M'Harzi, M., Jarrard, L.E., Willig, F., Palacios, A. and Delacour, J., Selective fimbria and thalamic lesions differentially impair forms of working memory in rats, *Behav. Neural Biol.*, 56 (1991) 221-239.

- [26] Mileikovsky, B. Yu., Verevkina, S.V. and Nozdrachev, A.D., Effects of stimulation of the frontoparietal cortex and parafascicular nucleus on locomotion in rats, *Physiol. Behav.*, 55 (1994) 267-271.
- [27] Mori, E., Yamadori, A. and Mitani, Y., Left thalamic infarction and disturbance of verbal memory: a clinicoanatomical study with a new method of computed tomographic stereotaxic lesion localization, *Annu. Neurol.*, 20 (1986) 671-676.
- [28] Mukhin, E.I., A neuropharmacological analysis of compensatory-restorative processes in organic deficit of the parafascicular complex of the thalamus, *Neurosci. Behav. Physiol.*, 22 (1992) 187-193.
- [29] Nyakas, C., Veldhuis, H.D. and de Wied, D., Beneficial effect of chronic treatment with ORG2766 and A-MSH on impaired reversal learning of rats with bilateral lesion of parafascicular nucleus, *Brain Res. Bull.*, 15 (1985) 257-265.
- [30] Parkin, A.J., Rees, J.E., Hunkin, N.M. and Rose, P.E., Impairment of memory following discrete thalamic infarction, *Neuropsychologia*, 32 (1994) 39-51.
- [31] Paxinos, G., *The Rat Nervous System*, 2nd edn., Academic Press, San Diego, 1995.
- [32] Paxinos, G. and Watson, C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd edn., Academic Press, San Diego, 1986.
- [33] Roberts, V., NGC-Evoked nociceptive behaviors: II. Effects of midbrain and thalamus lesions, *Physiol. Behav.*, 51 (1991) 73-80.
- [34] Sadikot, A.F., Parent, A. and François, C., Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections, *J. Comp. Neurol.*, 315 (1992) 137-159.

- [35] Semba, K., Reiner, P.B. and Fibiger, H.C., Single cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus in the rat, *Neuroscience*, 38 (1990) 643-654.
- [36] Steriade, M., Awakening the brain, *Nature*, 383 (1996) 24-25.
- [37] Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F. and Timofeev, I., Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks, *J. Neurosci.*, 16 (1996) 2788-2808.
- [38] Steriade, M. and McCarley, R.W., *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*, Plenum Press, New York, 1990.
- [39] Sutherland, R.J., The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 6 (1982) 1-13.
- [40] Thompson, R., Crinella, F.M. and Yu, J., *Brain Mechanisms in Problem Solving and Intelligence*, Plenum Press, New York, 1990.
- [41] Thompson, R., Huestis, P.W., Crinella, F.M. and Yu, J., Brain mechanisms underlying motor skill learning in the rat, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 69 (1990) 191-197.
- [42] Thompson, R., Kao, L. and Yang, S., Rapid forgetting of individual spatial reversal problems in rats with parafascicular lesions, *Behav. Neural Biol.*, 33 (1981) 1-16.
- [43] Ullan, J., Cortical topography of thalamic intralaminar nuclei, *Brain Res.*, 328 (1985) 333-340.
- [44] Van Wimersma Greidanus, T.B., Bohus, B. and de Wied, D., CNS sites of action of ACTH, MSH and vasopressin in relation to avoidance behavior. In W.E. Stumpf and L.D. Grant (Eds.), *Anatomical Neuroendocrinology*, S. Karger, Basel, 1975, pp. 284-289.

- [45] Watson, R.T., Valenstein, E. and Heilman, K.M., Thalamic neglect: possible role of the medial thalamus and nucleus reticularis in behavior, *Arch. Neurol.*, 38 (1981) 501-506.
- [46] Wilburn, M.W. and Kesner, R.P., Differential amnesic effects produced by electrical stimulation of the caudate nucleus and nonspecific thalamic system, *Exp. Neurol.*, 34 (1972) 45-50.
- [47] Yasui, Y., Nakano, K. and Mizuno, N., Descending projections from the subparafascicular thalamic nucleus to the lower brain stem in the rat, *Exp. Brain Res.*, 90 (1992) 508-518.

Figure legends

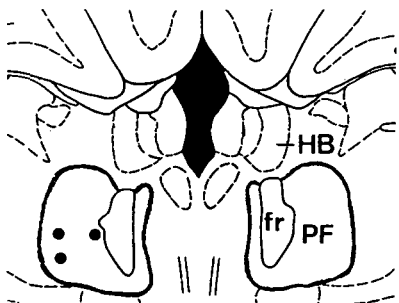
Fig. 1. Electrode tip locations for PF ICS and control rats in the Experiment I. Coronal sections correspond to brain sites between -4.16 mm/-4.30 mm (Central-PF group), -4.52 mm (Posterior-PF group), and -4.16 mm/-4.52 mm (Control group). Abbreviations: Eth, ethmoidal thalamic nucleus; fr, fasciculus retroflexus; HB, habenular complex; hbc, habenular commissure; PF, parafascicular thalamic nucleus; PrC, precommissural nucleus; SPF, subparafascicular thalamic nucleus.

Fig. 2. Mean avoidances in the acquisition and LTR of two-way active avoidance conditioning for each group (Central-PF, Posterior-PF and Control) in the Experiment I. Results are expressed in means (+S.E.M.).

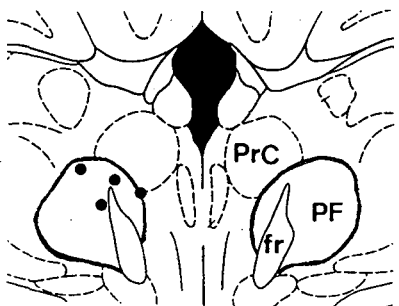
Fig. 3. Electrode tip locations for PF ICS and control rats in the Experiment II. Coronal sections correspond to brain sites between -4.16 mm/-4.30 mm (Medial-PF group and Lateral-PF group), -4.52 mm (Posterior-PF group), -4.16 mm/-4.52 mm (Control group). Abbreviations: Eth, ethmoidal thalamic nucleus; fr, fasciculus retroflexus; HB, habenular complex; hbc, habenular commissure; PF, parafascicular thalamic nucleus; PrC, precommissural nucleus; SPF, subparafascicular thalamic nucleus.

Fig. 4. Mean avoidances in the acquisition and LTR of two-way active avoidance conditioning for each group (Medial-PF, Lateral-PF, Posterior-PF, and Control). Results are expressed in means (+S.E.M.).

CENTRAL-PF

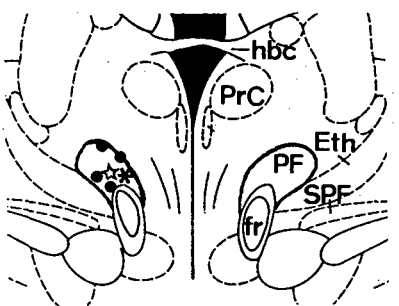


- 4.16 mm



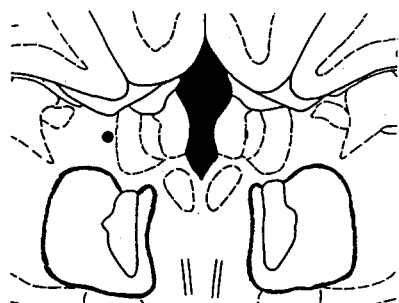
- 4.30 mm

POSTERIOR-PF

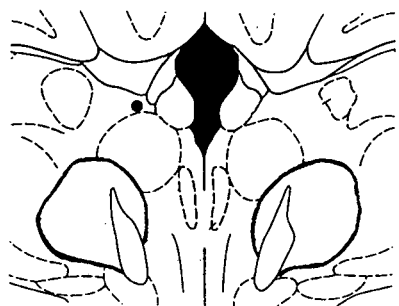


- 4.52 mm

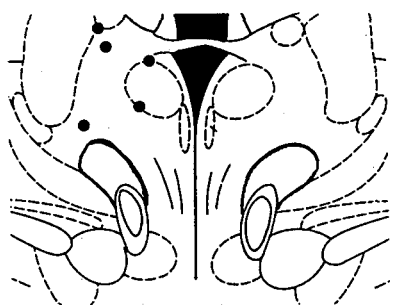
CONTROL



- 4.16 mm

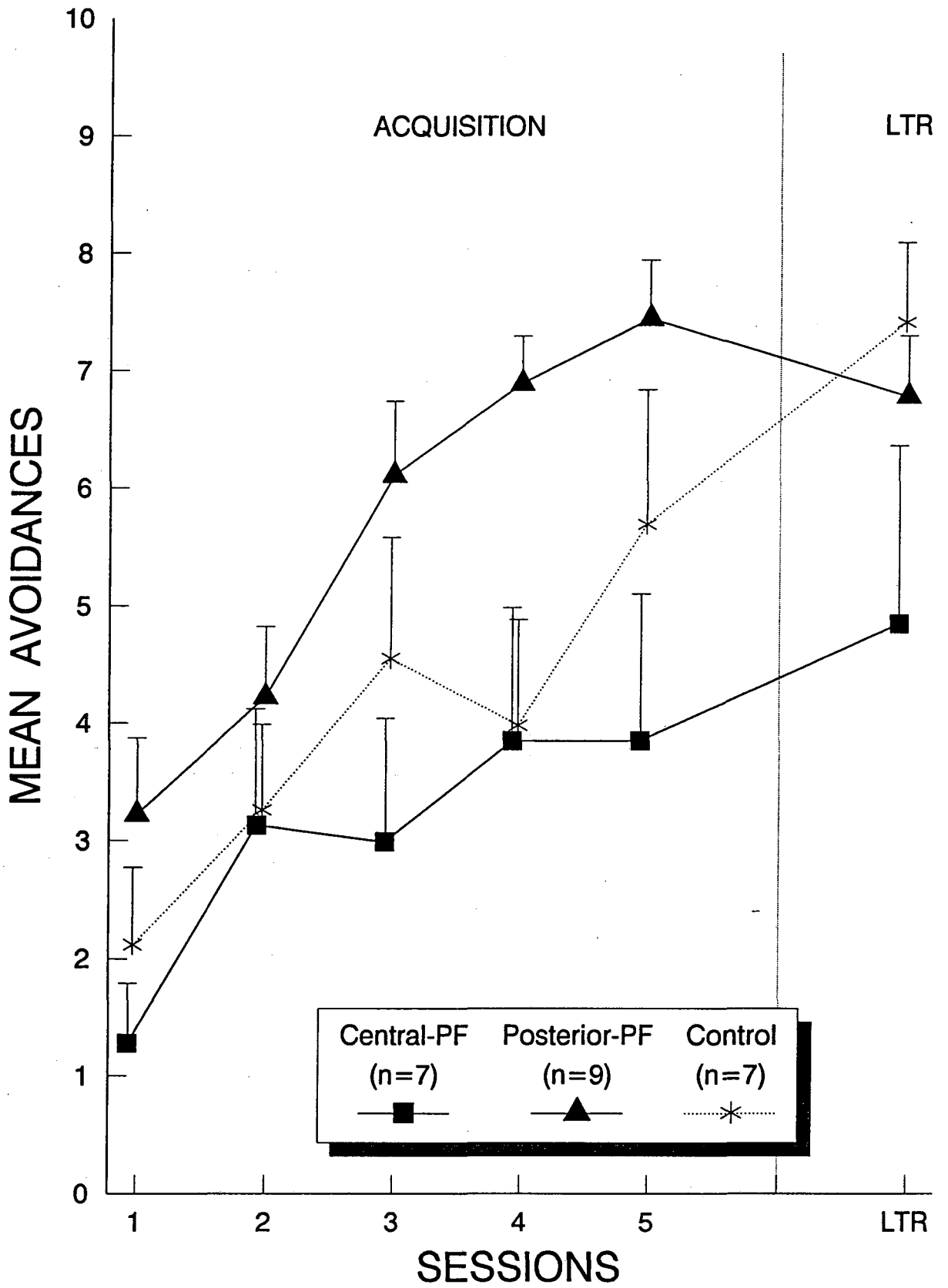


- 4.30 mm

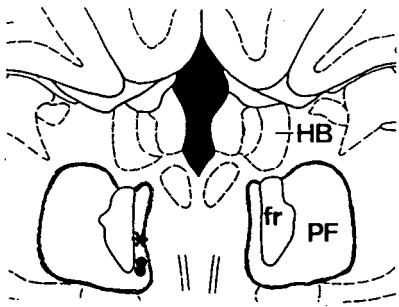


- 4.52 mm

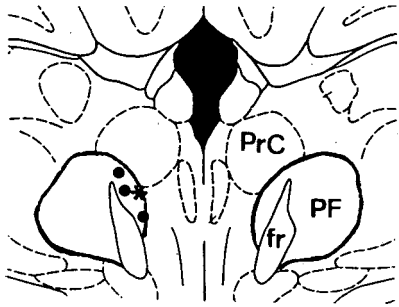
☆: n=3 * : n=2 ● : n=1



MEDIAL-PF

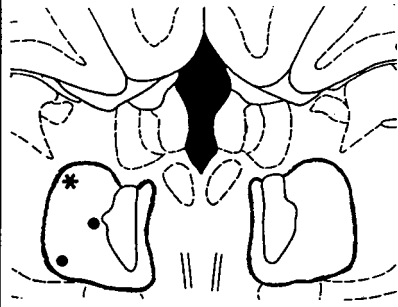


- 4.16 mm

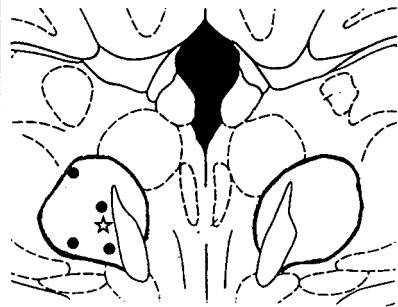


- 4.30 mm

LATERAL-PF

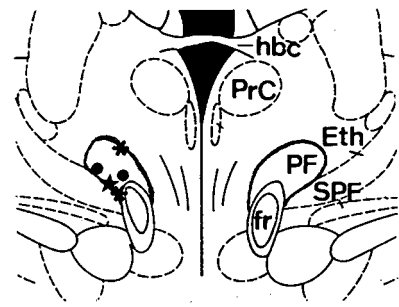


- 4.16 mm



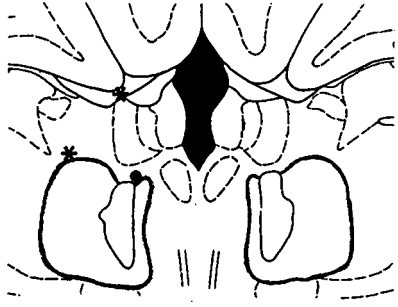
- 4.30 mm

POSTERIOR-PF

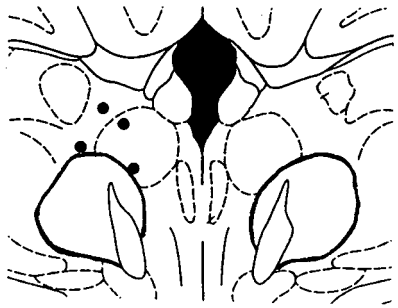


- 4.52 mm

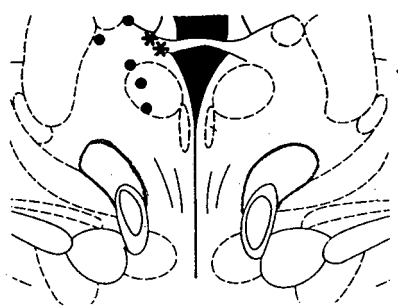
CONTROL



- 4.16 mm

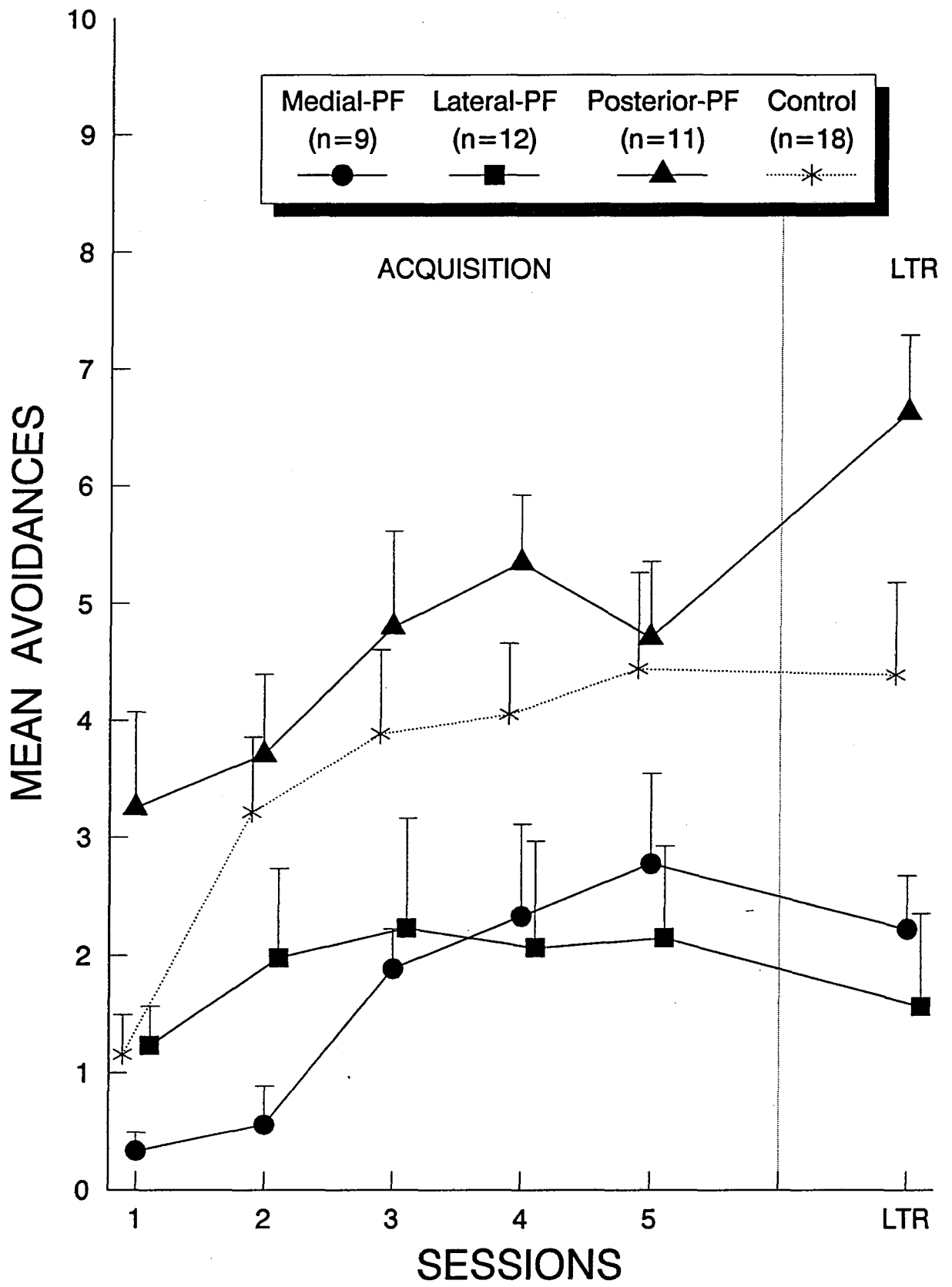


- 4.30 mm



- 4.52 mm

★:n=5 ☆:n=4 *:n=2 ●:n=1



ARTICLE 3

Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M., Guillazo-Blanch, G., Coll-Andreu, M. i Morgado-Bernal, I. (1997). *Effects of habenular lesions upon two-way active avoidance conditioning in rats.* Neurobiology of Learning and Memory, 68, 68-74.

Effects of Habenular Lesions upon Two-Way Active Avoidance Conditioning in Rats

A. Vale-Martínez, M. Martí-Nicolovius, G. Guillazo-Blanch, M. Coll-Andreu, and I. Morgado-Bernal^{1,2}

Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Barcelona), Spain

To evaluate if habenular nuclei lesions improve, impair, or have no effects on two-way active avoidance acquisition and/or retention, rats in a Lesion group were subjected to bilateral electrolytical lesions of this complex, while control rats were sham-operated (Sham group). Once recovered from the stereotaxic procedures, rats were submitted to 5 training sessions (10 trials each, one session per day) of two-way active avoidance conditioning. Ten days after the last training session, another session was administered in order to test the long-term retention of the task. Results indicated that habenular lesions did not affect the overall performance of the rats during either the acquisition sessions or the retention session of two-way active avoidance. We suggest that habenular lesions can affect the acquisition of several learning tasks, probably through their role in modulating stress responses and/or arousal states. The nature of these effects (whether facilitative, detrimental, or neutral) might depend on the interaction between several factors such as the kind of task, the specific conditioning procedures (which may generate different stress levels), and the specific area destroyed by the lesion. © 1997 Academic Press

The habenular complex provides an important link between the limbic forebrain and the midbrain (Sutherland, 1982). This complex is part of the dorsal diencephalic conduction system, which originates in the anterior portion of the medial forebrain bundle and travels primarily in the stria medullaris un-

til most of the fibers terminate in either the medial or the lateral habenular nuclei. Efferent fibers from the habenular complex reach the midbrain via the fasciculus retroflexus (FR).

In contrast to the well-documented anatomical studies of the habenula, its functional significance remains controversial. Animal experimentation suggests that it may be related to a set of behavioral systems, including olfaction, ingestion, mating, endocrine functions, aversive motivation, sleep and wake mechanisms, autonomic regulation, pain and analgesia, motor behavior, and brain stimulation reward (for reviews see Ellison, 1994; Sandyk, 1991; Sutherland, 1982).

The habenular complex has also been related to learning processes. Habenular lesions have been reported to deteriorate the acquisition of one-way active avoidance when physical effort and stress were imposed by the specific training conditions (Thornton & Bradbury, 1989; Thornton, Murray, Connors-Eckenrode, & Haun, 1994). Detrimental effects of habenular nuclei lesions have also been found upon a tandem operant schedule when signaled external cues were omitted (Thornton & Evans, 1984), upon a DRL (differential reinforcement of low rates of responding) operant behavior (Thornton, Bradbury, Wickens, Mottram, & McClelland, 1990b) and upon a water-maze discrimination task (Thornton & Davies, 1991). Wilcox, Christoph, Double, and Leonzio (1986) also observed detrimental effects upon one-way active avoidance after electrolytic, but not after kainic acid, lesions of the habenula. The authors suggested that the disruption of the septal-medial habenula-interpeduncular nucleus pathway was responsible for the deficits observed in electrolytically lesioned animals. However, these results were criticized because their lesions produced sparing of the

¹ This work was supported by a DGICYT grant (PB92-0617), a DGU grant (1992), and a research fellowship from DGU (to A.V.M.; DOGC 10.03.93).

² Address correspondence and reprint requests to I. Morgado-Bernal at Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Barcelona), Spain. Fax: (34/3) 581 20 01. E-mail: ilpb4@cc.uab.es.

medial habenula and the damage in the antero-posterior plane following the kainate lesion was unsubstantiated (Thornton et al., 1994). The detrimental effects of habenular lesions upon several tasks have been said to demonstrate an inability of lesioned subjects (Ss) to initiate or change response strategies appropriate to environmental contingencies under demanding (stressful) conditions (Thornton & Davies, 1991). In that sense, lesions of the habenula have also been shown to impair the ability to change motor strategies under stress by increasing immobility in an automated forced swimming test, without inducing gross motor impairment (Thornton, Bradbury, & Davies, 1990a).

Results regarding passive avoidance are contradictory. There are studies showing either no effect, improvement (reviewed in Sutherland, 1982), or interference of the task after habenular lesions (Van Hoesen, McDougall, & Mitchell, 1969; Wilson, Mitchell, & Van Hoesen, 1972).

With regard to two-way active avoidance, as far as we know, only facilitative effects upon this task have been reported following lesions that included both the stria medullaris and the habenular nuclei (Van Hoesen et al., 1969; Wilson et al., 1972). Van Hoesen et al. (1969) observed that habenular lesioned rats were very active, showing more locomotion during the test sessions and a higher level of activity in the home cage. Thornton and Bradbury (1989) suggested the possibility that the increase in activity might have been responsible for the improvement of two-way active avoidance. Nevertheless, facilitation of the same kind of conditioning has also been found without any evidences of changes in locomotor activity (Wilson et al., 1972).

The effects of habenular lesions upon two-way active avoidance reported in the literature contrast with the results found in other learning tasks. Therefore, the present study was designed to evaluate if bilateral electrolytical lesions of the habenular nuclei improve, impair, or have no effect upon the acquisition and/or long-term retention (LTR) of a distributed two-way active avoidance conditioning.

METHODS

Subjects

Twenty-five naive male Wistar rats, obtained from our laboratory breeding stock, with a mean age of 93 days (SD = 4.99) and a mean weight of 409 g (SD = 54.14) at the beginning of the experiment, were used. All Ss were singly housed, always kept under

conditions of controlled temperature (20–25°C) and humidity (40–70%), and subjected to an artificial light/darkness cycle of 12/12 h (lights on at 8:00 A.M.). Food and water were available ad libitum. The animals were tested during the first half of the light cycle.

Apparatus

Active avoidance testing was conducted in a 50 × 24 × 23-cm two-way automated shuttle-box (LET-ICA LI-916) constructed of Plexiglas. Compartment floors were independently electrifiable and constructed of stainless-steel bars. The shuttle-box was enclosed in a sound-attenuating box ventilated by an extractor fan. The conditioned stimulus (CS) was a 60-dB and 1-KHz tone of 3 s duration. The unconditioned stimulus (US) was a 0.5-mA electrical footshock, presented for 30 s at maximum. The interval between the CS and the US was a short delay-conditioning procedure, in which the US was presented immediately after the end of the CS. The intertrial schedule was a 1-min variable interval (ranging from 50 to 70 s). The shuttle-box was connected to a computer that controlled the training schedule and scored avoidance and escape responses and the number of crossings that the animals made.

Procedures

Surgery and lesions. Before surgery Ss were randomly distributed into two experimental groups: rats that received bilateral habenular lesions (Lesion group) and rats that were sham-operated (Sham group). Animals were subjected to stereotaxic surgery under general anesthesia with sodium pentobarbital (50 mg/kg, ip). To produce bilateral habenular lesions, bipolar electrodes (0.25 mm in diameter) aimed at the habenular nuclei were inserted into the brain, with the incisor bar set at -2.7 mm below the interaural line and according to the following coordinates from the stereotaxic atlas of Paxinos and Watson (1986): AP = -3.30 from bregma, L = ±0.80 mm from midline, and P = -5.20 mm from cranium surface. A current intensity of 2 mA for 7 s was used to produce the lesions. After these procedures the electrode was withdrawn. Sham-operated rats were subjected to the same procedures except that no current was delivered through the electrodes.

Two-way active avoidance and locomotor activity. Following surgical recovery (6 days), animals were given 5 acquisition sessions (10 trials each, one session per day) of two-way active avoidance condition-

ing. Since previous studies have shown that adaptation to the shuttle-box is achieved after a single free-ambulation period into the conditioning apparatus (Martí-Nicolovius, Portell-Cortés, & Morgado-Bernal, 1988), rats were allowed to freely ambulate in the shuttle-box for 10 min immediately before the beginning of the first acquisition session to become familiarized with the training box. During the learning training, the animal had to cross to the other side of the shuttle-box apparatus (avoidance response) when the CS was on to set it off and to avoid the appearance of the US. The US was set off when the animal made an escape response. In addition to the number of avoidance responses made in each acquisition session (considered as the level of performance), intertrial crossings and crossings made during the free-ambulation period were also scored and considered as measures of locomotion.

Ten days after the last training session Ss in both groups were given another 10-trial conditioning session in order to evaluate the LTR of the learned response.

Histology. At the conclusion of the experiment, rats were sacrificed with an overdose of sodium pentobarbital and perfused transcardially with 0.9% physiological saline followed by 10% formalin. The brains were removed and stored in 10% formalin before being sectioned (40 μm) on a cryostat (CRYOCUT 1800, with microtome 2020, JUNG). Lesions were assessed neuroanatomically by examining cresyl violet sections for areas of marked gliosis and neuronal loss, and the damaged areas were represented by drawing them from the microscope onto standardized sections of the rat brain (Paxinos & Watson, 1986).

RESULTS

Histology

Figure 1 illustrates the reconstructions of the smallest and the largest extents of habenular nuclei lesions, in the Lesion group, for each plate in which we detected gliosis and neuronal loss (Paxinos & Watson, 1986). Lesions extended rostrocaudally from -2.56 mm to -4.52 mm coordinates posterior to bregma. All Ss had bilateral habenular lesions between -3.60 mm and -3.80 mm posterior to bregma and the majority of rats had bilateral lesions that extended from -3.30 mm to -4.16 mm posterior to bregma. The areas of destruction included stria medullaris of the thalamus and lateral habenular nuclei in all Ss. Medial

habenular nuclei were lesioned in 7 Ss, while the FR was unilaterally affected in 3 Ss. In 1 rat the lesion exceeded habenular nuclei, slightly affecting precommissural nucleus and white matter adjacent to lateral part of the lateral habenular nucleus. In 3 Ss lesions extended to the dorsal paraventricular thalamic nucleus. Some Ss had small anterodorsal hippocampus lesions (dentate gyrus). Only Ss with lesions that substantially damaged the habenular complex (more than 30%) were included in the statistical analyses. The final sample consisted of 21 rats distributed into the two groups described under Procedures: Lesion ($n = 11$) and Sham ($n = 10$).

Shuttle-Box Locomotor Activity

The number of intertrial crossings made in each conditioning session showed significant positive correlations with the number of avoidances made in the same session, except for the second acquisition session: 1st: $r(19) = .5157, p = .01$; 3rd: $r(19) = .5733, p = .01$; 4th: $r(19) = .7365, p = .001$; 5th: $r(19) = .6224, p = .01$; LTR: $r(19) = .6687, p = .001$. Nevertheless, no statistical differences in the number of crossings performed by the Ss were detected between groups either during the 10-min shuttle-box adaptation session or during the acquisition and LTR sessions (see Fig. 2). In both groups the evolution of intertrial crossings throughout the six sessions showed a significant quadratic tendency [MANOVA, Polynomial Contrast (2nd degree): $F(1, 19) = 11.38, p = .003$]. Contrast analyses of differences among sessions showed statistically significant increases in the number of crossings from the 5th to LTR sessions in the Lesion group [MANOVA simple-contrast, $F(1, 19) = 5.39, p = .032$]. The same analysis showed significant increases in crossings from the 3rd to the 4th acquisition sessions [MANOVA simple-contrast, $F(1, 19) = 5.09, p = .036$], and from the 4th to the 5th acquisition sessions [MANOVA simple-contrast, $F(1, 19) = 4.79, p = .041$] in the Sham group.

Acquisition and LTR of Two-Way Active Avoidance

Figure 3 depicts the mean number of avoidances made by the two experimental groups over the five acquisition sessions and the LTR session. Although a multivariate analysis of variance (MANOVA) failed to show any differences between groups when all sessions were considered, a within-session analysis showed that the number of avoidances on the

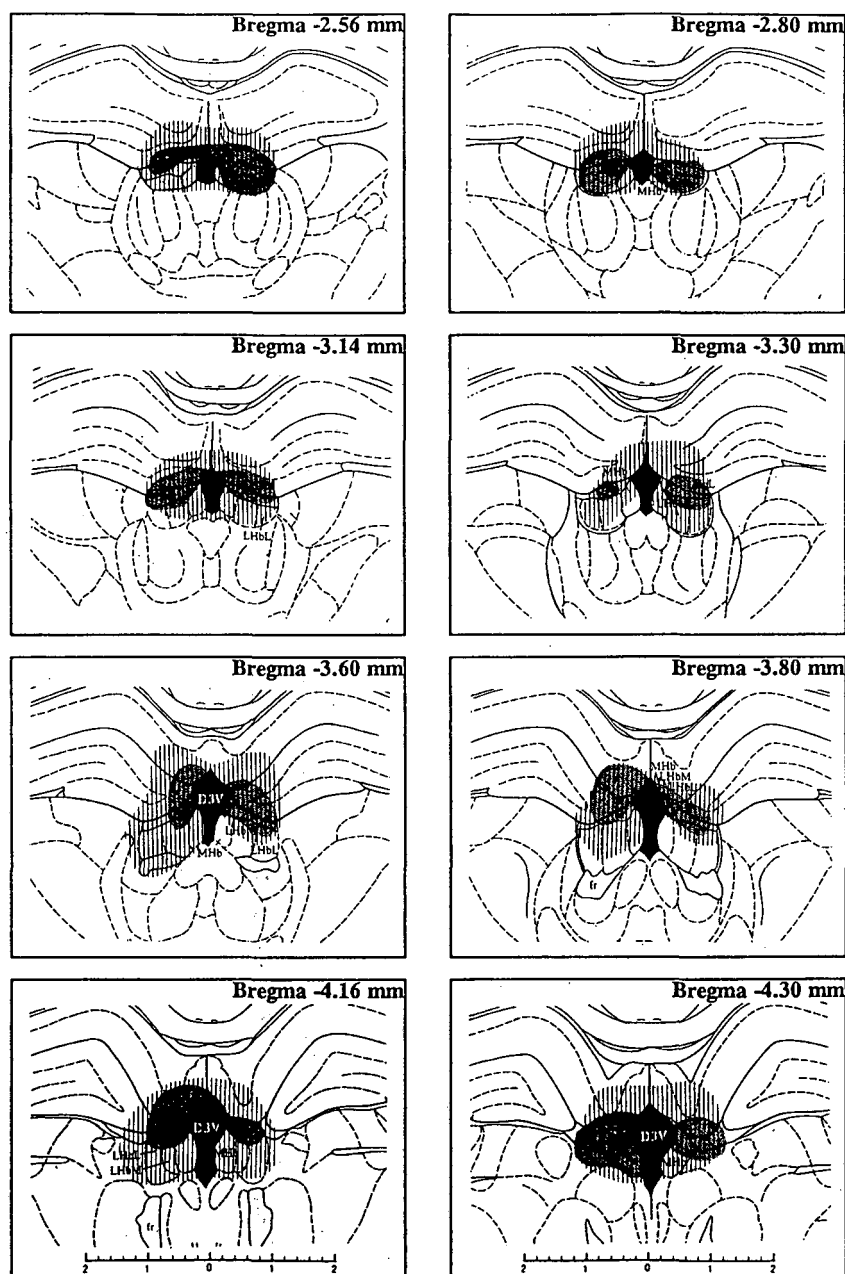


FIG. 1. Schematic drawing of the smallest (dark) and the largest (striped) habenular lesions. The extent of lesions is superimposed on figures modified from Paxinos and Watson's atlas (1986). Abbreviations: MHb, medial habenular nucleus; LHb, lateral habenular nucleus; sm, stria medullaris of the thalamus; LHBm, lateral habenular nucleus, medial part; LHbL, lateral habenular nucleus, lateral part; fr, fasciculus retroflexus; hbc, habenular commissure.

second acquisition session was higher in Lesion group animals compared to Sham group Ss [$F(1, 19) = 6.59, p = .019$].

The evolution of learning throughout the sessions showed a significant upward linear tendency [MANOVA, polynomial contrast (1st degree): $F(1, 19) = 65.29, p = .001$] in both groups. Contrast analyses of differences among sessions showed statistically

significant increases in the number of avoidances from the 1st to the 2nd sessions in both groups: Lesion [$F(1, 19) = 25.9, p < .001$] and Sham [$F(1, 19) = 22.08, p < .001$]; from the 2nd to the 3rd session in Sham group: $F(1, 19) = 26.45, p < .001$; and from the 3rd to the 4th session in both groups: Lesion [$F(1, 19) = 5.47, p = .03$] and Sham [$F(1, 19) = 17.68, p < .001$].

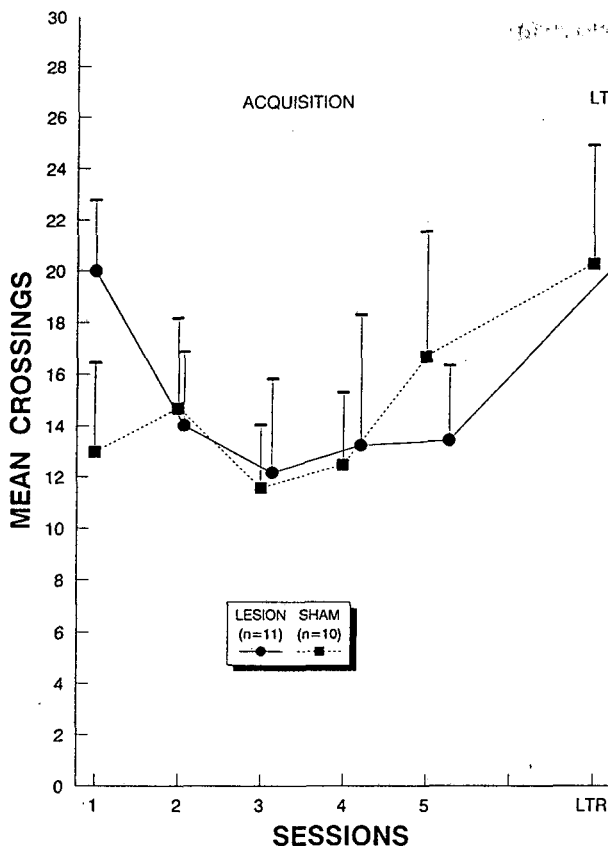


FIG. 2. Evolution of locomotor activity (intertrial crossings) for each group over the acquisition and LTR sessions. Each point in the figure represents the mean number of intertrial crossings for each group (+ SEM).

DISCUSSION

Our results show that bilateral electrolytic lesions of the habenular complex do not affect the overall acquisition and LTR of two-way active avoidance learning. These results do not fully agree with previous ones showing a significant facilitative effect of stria-medullaris-habenular lesions upon two-way active avoidance acquisition, but do agree with a lack of effect of those lesions upon the LTR of this task (Van Hoesen et al., 1969; Wilson et al., 1972).

The improvement of shuttle-box avoidance found in a previous report (Van Hoesen et al., 1969) after habenular lesions has been attributed by some authors (Thornton & Bradbury, 1989) to changes in locomotor activity, since lesioned animals were extremely active and showed greater home-cage activity and an unusual motor behavior. In the present study habenular lesions have not had any effects upon the locomotor activity of the Ss during the training sessions, since no differences between

groups were observed regarding the number of crossings during the free-ambulation period or the number of intertrial crossings on either session. The latter results agree with the suggestion that, while large habenular lesions increase general activity, more circumscribed lesions do not result in such increased activity (Thornton & Evans, 1982). In fact, more recently it has been reported that the increased locomotor activity is observed only with FR lesions, not with isolated habenular lesions (Thornton et al., 1994).

While detrimental effects on one-way active avoidance and other kinds of tasks have been observed after habenular lesions (Thornton & Bradbury, 1989; Thornton et al., 1990b, 1994; Thornton & Davies, 1991; Thornton & Evans, 1984; Van Hoesen et al., 1969; Wilcox et al., 1986; Wilson et al., 1972), two-way active avoidance seems to be either facilitated or not affected by those lesions. These contradictory effects could be explained by the influence of the habenula in the central regulation of stress reactions and arousal states. Specifically, the haben-

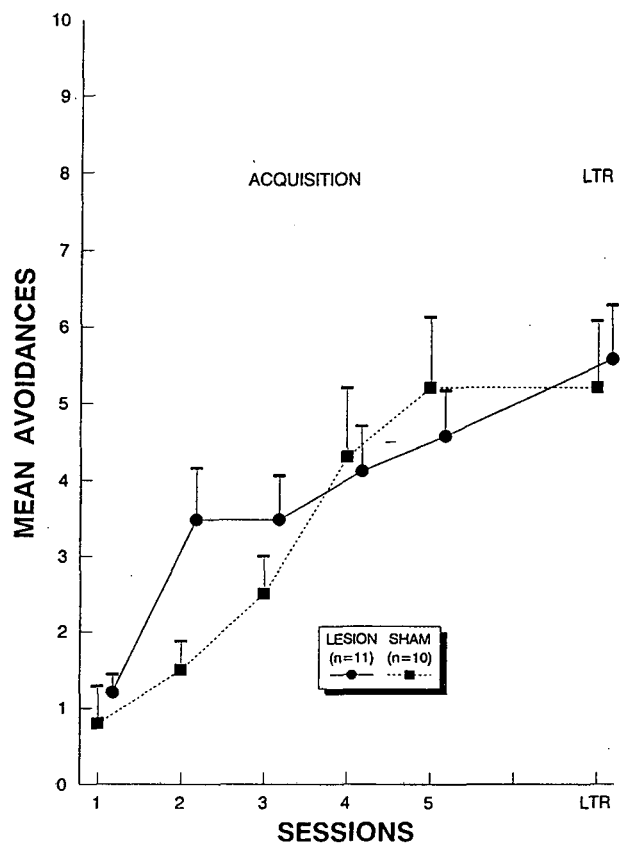


FIG. 3. Effects of the habenular lesion upon the acquisition and LTR of avoidance conditioning. Results are expressed in means (+ SEM).

ular-interpeduncular pathway (FR) has been reported to have a role in the regulation of hormonal stress responses (Murray, Murphy, Ross, & Haun, 1994; Wirtshafter, Asin, & Pitzer, 1994). Recent studies suggest that the habenula-interpeduncular system may also be involved in the regulation of states of arousal. Electrical stimulation of the lateral habenula causes inhibition of the neurons of substantia nigra and ventral tegmental area, from which much of the dopaminergic innervation of the forebrain originates (Christoph, Leonzio, & Wilcox, 1986). Lesions of the habenular nuclei activate mesocortical dopaminergic neurons (Lisoprawski, Herve, Blanc, Glowinski, & Tassin, 1980) and produce changes in corticofrontal dopamine turnover during stress (Lisoprawski et al., 1980). Thus, disruption of habenular projections through the FR may disinhibit stress-related increases in forebrain dopaminergic activity (Murray et al., 1994).

Stress reactions seem to have a modulatory influence upon learning, and this influence can be either facilitative or detrimental depending on the magnitude of stress and on the specific training conditions. It has been reported that several treatments inducing a moderate increase of stress can facilitate active and passive avoidance tasks (Coll-Andreu, Martí-Nicolovius, & Morgado-Bernal, 1991; Castellano & Puglisi-Allegra, 1983). A similar effect is usually found with posttraining administration of moderate doses of hormones related to stress, such as epinephrine (Costa-Miserachs, Portell-Cortés, Aldavert-Vera, Torras-García, & Morgado-Bernal, 1993, 1994). Nevertheless, a disruptive effect upon learning and memory is usually found with higher doses of the same hormones (see for a review McGaugh, 1989) or with more stressful treatments (see Jackson, Alexander, & Maier, 1980; Lee & Maier, 1988). Therefore, it is suggested that habenular lesions, through their influence upon stress/arousal systems, might induce either facilitative or detrimental effects upon learning depending on the kind of task, the specific conditioning procedures, or the specific adjacent areas destroyed by the lesion.

In our experiment neither disruption nor improvement of two-way active avoidance were found. This can suggest that, contrary to the effects observed upon other learning tasks, habenular lesions do not have any influence on two-way active avoidance. But this suggestion is difficult to sustain given both the previous reports showing facilitative effects upon two-way active avoidance after habenular lesions, and the anatomical and functional relations of the habenular complex. Why then have not clear effects

been found by us? Thornton and Bradbury (1989) reported that habenular lesions had detrimental effects on learning when effort and stress were added to the task. Therefore, one plausible explanation for the lack of detrimental effects in the present experiment might be that the training paradigm was not sufficiently stressful. However, we find difficulties in assuming this argument because the conditioning paradigm used in the present experiment had a short intertrial interval (50–70 s) and a CS duration of only 3 s, which allowed rats to avoid shock approximately only 50% of the time on the last acquisition session. Thus, habenular lesions did not seem to affect two-way avoidance in a negative manner despite the fact that the task was stressful for the subjects.

Improvement rather than disruption was more expected after habenular lesions, according to the previous reports on two-way active avoidance (Van Hoesen et al., 1969; Wilson et al., 1972). Although in the present experiment habenular lesions did not improve or impair the task, a marginal facilitative effect has been found on the second acquisition session. This result could suggest that a tendency to facilitation emerged after habenular lesions. Perhaps other conditioning paradigms would be more suitable for showing facilitative effects than the one used by us. Thus, methodological differences with the previous studies (i.e., we used 10 vs 25 trials per session, a fixed number of sessions vs a learning-to-criterion paradigm) could explain the lack of clear facilitative effects of the present study. Nevertheless, an even more important difference is the smaller extent of the habenular lesions and/or the FR sparing in our experiment, since it seems that the influence of habenula upon stress responses (which in turn can influence learning and memory processes) is mainly through the FR.

In summary, habenular lesions can have facilitative, detrimental, or neutral effects upon the acquisition of several learning tasks, probably through their role in modulating stress responses and/or arousal states. The nature of these effects might depend on the interaction between several factors, such as the kind of task, the specific conditioning procedures (which may generate different stress levels), and the specific adjacent areas destroyed by the lesion.

REFERENCES

- Castellano, C., & Puglisi-Allegra, S. (1983). Strain-dependent modulation of memory by stress in mice. *Behavioral and Neural Biology*, *51*, 165–170.
- Christoph, G. R., Leonzio, R. J., & Wilcox, K. S. (1986). Stimula-

- tion of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat. *Journal of Neuroscience*, **6**, 613-619.
- Coll-Andreu, M., Martí-Nicolovius, M., & Morgado-Bernal, I. (1991). Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Temporal effects. *Physiology and Behavior*, **49**, 1211-1215.
- Costa-Miserachs, D., Portell-Cortés, I., Aldavert-Vera, L., Torras-García, M., & Morgado-Bernal, I. (1993). Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with post-training epinephrine in rats. *Behavioral and Neural Biology*, **60**, 75-78.
- Costa-Miserachs, D., Portell-Cortés, I., Aldavert-Vera, L., Torras-García, M., & Morgado-Bernal, I. (1994). Long-term memory facilitation in rats by posttraining epinephrine. *Behavioral Neuroscience*, **108**, 469-474.
- Ellison, G. (1994). Stimulant-induced psychosis, the dopamine theory of schizophrenia, and the habenula. *Brain Research Review*, **19**, 223-239.
- Jackson, R. L., Alexander, J. H., & Maier, S. F. (1980). Learned helplessness, inactivity, and associative deficits: Effects of inescapable shock on response choice escape learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Processes*, **6**, 1-20.
- Lee, R. K. K., & Maier, S. F. (1988). Inescapable shock and attention to internal versus external cues in a water discrimination escape task. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Processes*, **14**, 302-310.
- Lisoprawski, A., Herve, D., Blanc, G., Glowinski, J., & Tassin, J. P. (1980). Selective activation of the meso-cortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat. *Brain Research*, **183**, 229-234.
- Martí-Nicolovius, M., Portell-Cortés, I., & Morgado-Bernal, I. (1988). Improvement of shuttle-box avoidance following post-training treatment in paradoxical sleep deprivation platforms in rats. *Physiology and Behavior*, **43**, 93-98.
- McGaugh, J. L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, **12**, 255-287.
- Murray, M., Murphy, C. A., Ross, L. L., & Haun, F. (1994). The role of the habenula-interpeduncular pathway in modulating levels of circulating adrenal hormones. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **6**, 301-307.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press.
- Sandyk, R. (1991). Relevance of the habenular complex to neuropsychiatry: A review and hypothesis. *International Journal of Neuroscience*, **61**, 189-219.
- Sutherland, R. J. (1982). The dorsal diencephalic conduction system: A review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **6**, 1-13.
- Thornton, E. W., & Bradbury, G. E. (1989). Effort and stress influence the effect of lesion of the habenula complex in one-way active avoidance learning. *Physiology and Behavior*, **45**, 929-935.
- Thornton, E. W., Bradbury, G. E., & Davies, C. (1990a). Increased immobility in an automated forced swimming test following lesion of the habenula in rats: Absence of evidence for a contribution from motor impairment. *Behavioral Neuroscience*, **104**, 37-43.
- Thornton, E. W., Bradbury, G. E., Wickens, A. P., Mottram, D. R., & McClelland, R. (1990b). Intra-habenular injection of 6-hydroxydopamine produces impaired acquisition of DRL operant behavior. *Behavioral and Neural Biology*, **53**, 291-297.
- Thornton, E. W., & Davies, C. (1991). A water-maze discrimination learning deficit in the rat following lesion of the habenula. *Physiology and Behavior*, **49**, 819-822.
- Thornton, E. W., & Evans, J. A. C. (1982). The role of habenular nuclei in the selection of behavioral strategies. *Physiological Psychology*, **10**, 361-367.
- Thornton, E. W., & Evans, J. A. C. (1984). The effects of lesions of the habenula nucleus on lever press behaviour during a tandem operant schedule with contrasting response requirements. *Behavioural Brain Research*, **12**, 327-334.
- Thornton, E. W., Murray, M., Connors-Eckenrode, T., & Haun, F. (1994). Dissociation of behavioral changes in rats resulting from lesions of the habenula versus fasciculus retroflexus and their possible anatomical substrates. *Behavioral Neuroscience*, **108**, 1150-1162.
- Van Hoesen, G. W., MacDougall, J. M., & Mitchell, J. C. (1969). Anatomical specificity of septal projections in active and passive avoidance behaviour in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **68**, 80-89.
- Wilcox, K. S., Christoph, G. R., Double, B. A., & Leonzio, R. J. (1986). Kainate and electrolytic lesions of the lateral habenula: Effect on avoidance responses. *Physiology and Behavior*, **36**, 413-417.
- Wilson, J. R., Mitchell, J. C., & Van Hoesen, G. W. (1972). Epithalamic and ventral tegmental contributions to avoidance behavior in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **78**, 442-449.
- Wirtshafter, D., Asin, K. E., & Pitzer, M. (1994). Dopamine agonists and stress produce different patterns of Fos-like immunoreactivity in the lateral habenula. *Brain Research*, **633**, 21-26.

3. RESUM DELS RESULTATS I DISCUSSIÓ

ARTICLE 1

Guillazo-Blanch, G., Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M. i Morgado-Bernal, I. (1995). *Facilitatory and detrimental effects of parafascicular electrical stimulation upon two-way active avoidance conditioning in rats.* Neurobiology of Learning and Memory, **63**, 209-212.

Per assolir els resultats del primer experiment, vam utilitzar 46 rates mascle de la soca Wistar. Immediatament després de cada sessió d'adquisició, els subjectes experimentals van rebre estimulació al PF durant 2 o 10 minuts, però degut a que no es van detectar diferències significatives entre aquests dos tractaments durant l'adquisició ni la retenció, vam agrupar tots els subjectes en un únic grup d'estimulació. Les anàlisis histològiques d'aquest grup estimulat van mostrar que els elèctrodes havien quedat implantats en diferents regions del PF; per tant, vam decidir distribuir els subjectes en tres subgrups, segons l'àrea del PF afectada, la qual venia determinada per la coordenada estereotàxica d'anteroposterioritat on tenien implantat l'elèctrode. Els tres subgrups als que van ser assignats els subjectes experimentals, seguint una estratègia de doble-cec, van ser: 1) Grup Anterior-ICS, compost per rates que tenien l'elèctrode a la regió més anterior del PF; 2) Grup Central-ICS, format per animals amb l'elèctrode a la regió central del nucli; 3) Grup Posterior-ICS, amb subjectes que presentaven l'elèctrode en la part més posterior -i ventral- del PF (vegeu figura 1).

Aquest primer treball va indicar que el PF podria estar participant en l'efecte facilitador de l'aprenentatge i la memòria. Tal com es pot observar en la figura 2, els subjectes que tenien l'elèctrode en la part posterior del PF (Posterior-ICS) van millorar l'adquisició i la retenció del condicionament, en comparació a la resta de grups. Contràriament, els animals del grup Central-ICS van mostrar una pitjor retenció a llarg termini, comparats amb el grup Posterior-ICS i el control Sham. En tercer lloc, les rates del grup Anterior-ICS no van mostrar cap efecte ja que al comparar-les amb les del grup Sham i el grup Central-ICS no es troben diferències en l'execució de la tasca. Per últim, no podem atribuir aquests efectes a l'activitat locomotora ja que no van aparèixer diferències entre els grups durant el període d'adaptació a la gàbia d'adquisició, ni durant les sessions de condicionament.

En resum, sembla que el PF podria tenir papers moduladors diferents en l'adquisició i retenció de l'evitació activa de dos sentits, en funció de l'àrea del nucli implicada. Efectivament, l'estimulació de la part posterior del PF podria provocar una facilitació de l'aprenentatge, mentre que l'estimulació de la seva part central podria produir efectes perjudicials sobre el condicionament.

ARTICLE 2

Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M., Guillazo-Blanch, G. i Morgado-Bernal, I. (1997). *Differential site-specific effects of parafascicular stimulation on active avoidance in rats.* Behavioural Brain Research (en premsa).

EXPERIMENT 1

Per aconseguir aquest segon experiment, es va utilitzar un total de 34 rates mascle de la soca Wistar. Els resultats obtinguts (figura 2) van ser consistents amb les dades prèvies ja que els dos grups experimentals van diferir entre sí, és a dir, les rates del grup Posterior-PF van mostrar un millor nivell d'adquisició que les del grup Central-PF. Aquests dos grups, però, no van mostrar diferències globals estadísticament significatives amb el grup Control, si bé el grup Posterior-PF va realitzar més evitacions que el Control durant el procés d'adquisició, especialment en la quarta sessió. En canvi, el grup Central-PF va realitzar menys evitacions que el Control i va mostrar una tendència de deteriorament de la retenció a llarg termini. A més a més, els grups Posterior-PF i Control van mostrar increments significatius en el nombre d'evitacions de la primera a la tercera sessió, mentre que el Central-PF només el va incrementar significativament de la primera a la segona sessió. D'altra part, no es van trobar diferències significatives entre els grups en l'activitat locomotora durant el període d'adaptació a la gàbia d'entrenament ni durant les sessions d'adquisició i retenció.

En la primera sessió d'adquisició, abans de l'estimulació, el grup Posterior-PF va fer més evitacions que el Central-PF, la qual cosa suggereix un possible efecte de la implantació de l'elèctrode sobre l'execució posterior de les rates. Aquest efecte, que també va ser observat en el següent experiment, podria ser atribuït a la mera implantació de l'elèctrode en regions específiques del PF. Els estudis previs no ens van indicar això ja que no es van trobar efectes en els subjectes controls amb l'elèctrode situat a la part posterior del PF, encara que els que el tenien a la part central del nucli sí que van mostrar un cert deteriorament en la tasca (Guillazo-Blanch, 1993). De totes maneres, sembla ser que l'estimulació podria sostenir o potenciar els possibles efectes facilitadors o deteriorants de la implantació de l'elèctrode ja que, de fet, les diferències inicials van augmentar al llarg de les sessions d'adquisició.

Després del que precedeix, podem veure com aquest segon experiment proporciona recolzament a la hipòtesi, suggerida per l'experiment anterior, de diferències regionals del PF sobre la modulació de l'aprenentatge i la memòria. En concret, s'ha posat de manifest que el tractament d'estimulació elèctrica i/o la implantació d'elèctrodes en regions específiques del PF poden tenir efectes diferents sobre el condicionament d'evitació activa de dos sentits.

EXPERIMENT 2

En aquest experiment es van emprar 128 rates mascle de la soca Wistar i els resultats van indicar que el grup Posterior-PF va millorar la retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits, mentre que els grups Medial-PF i Lateral-PF van mostrar un deteriorament de la tasca. Les rates del grup Posterior-PF van mostrar un nombre més alt d'evitacions en les sessions d'adquisició i retenció que les dels altres grups experimentals, i també un nivell

millor que les control en la sessió de retenció. Els grups Medial-PF i Lateral-PF no van diferir entre ells i el seu nivell d'aprenentatge va ser clarament inferior al dels subjectes control. Els efectes perjudicials, observats en els grups Lateral-PF i Medial-PF, van ser més pronunciats en la sessió de retenció.

Per tant, els resultats d'aquest experiment coincideixen en línies generals amb els dels experiments previs i suggereixen que l'estimulació de regions específiques del PF pot afectar la tasca d'evitació activa de manera diferent. Amb tot, no podem rebutjar un possible efecte de la pròpia implantació dels elèctrodes, sobretot tenint en compte que s'observen diferències en l'execució dels subjectes ja des del primer dia. No obstant, l'estimulació de la regió posterior del PF podria haver contribuït a mantenir i potenciar aquest efecte, especialment en la sessió de retenció a llarg termini. De la mateixa manera, la col·locació dels elèctrodes en les regions medial i lateral del nucli podrien haver ajudat als efectes negatius observats, però probablement no hauria estat mai tant negativa com la que hem obtingut en aquest experiment.

ARTICLE 3

Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M., Guillazo-Blanch, G., Coll-Andreu, M. i Morgado-Bernal, I. (1997). *Effects of habenular lesions upon two-way active avoidance conditioning in rats. Neurobiology of Learning and Memory, 68, 68-74.*

Per a la realització d'aquest experiment es van utilitzar 25 rates mascle de la soca Wistar, a les que se'ls hi van practicar lesions del complex habenular. Els resultats van indicar que les lesions d'aquest complex no afectaven en global l'adquisició ni la retenció de l'evitació activa de dos sentits. Aquests resultats no coincideixen amb els que indicaven efectes facilitadors de les lesions de l'habènula-estria medul·lar sobre l'evitació activa de dos sentits, però sí amb els que no troben efectes d'aquestes lesions sobre la retenció d'aquesta tasca. Per tant, els efectes facilitadors i deteriorants del tractament del PF, observats en els treballs previs, no semblen ser deguts a la lesió dels nuclis habenulars causada per la trajectòria dels elèctrodes.

La millora en el condicionament observada per altres investigadors va ser atribuïda a canvis en l'activitat locomotora dels subjectes com a resultat de les lesions, però en el nostre estudi no s'han detectat diferències entre grups respecte aquesta variable. Això està d'acord amb estudis més recents que han posat de manifest que les lesions restringides a l'habènula no produeixen augments en la locomoció, mentre que les lesions del FR, sí que ho provoquen.

IV. DISCUSSIÓ GENERAL

1. EFECTES DE L'ESTIMULACIÓ ELÈCTRICA DEL PARAFASCICULAR SOBRE L'EVITACIÓ ACTIVA DE DOS SENTITS

Els resultats del primer experiment (article 1) semblaven indicar que l'estimulació elèctrica del PF, aplicada postentrenament, podia tenir efectes diferencials sobre l'adquisició i la retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits, segons la regió del nucli estimulada. Així, l'estimulació de la part posterior del PF va millorar l'execució de la tasca, tant durant l'adquisició com durant la retenció; l'estimulació de la part central la va empitjorar; i, per últim, la de la part anterior no la va afectar. El segon experiment (article 2) va confirmar aquests resultats, mostrant que les rates estimulades al PF posterior realitzaven significativament més evitacions que les estimulades a la part central del nucli. Així doncs, aquests experiments suggereixen un **possible paper del PF en la modulació de l'aprenentatge i la memòria** i recolzen la hipòtesi de **diferències regionals del PF** en relació als esmentats processos.

Malgrat això, en el segon experiment (article 2) no es van trobar diferències globals, només parcials, entre els grups estimulats i el de control. Aquest fet podria ser degut a que la divisió del PF en una regió central i una posterior no fos la més adient per a observar efectes clars de facilitació o deteriorament de l'aprenentatge. Així, en el tercer experiment (article 2) vam estudiar els efectes de l'estimulació de dues regions del nucli que havien estat diferenciades anatòmica i funcionalment, com són la part medial i la lateral del PF (vegeu Groenewegen i Berendse, 1994), i els vam comparar amb els efectes de l'estimulació de la regió posterior del nucli. Aquesta zona no es pot dividir clarament en una regió medial i una lateral degut a la seva localització dorsal respecte el FR i, a més, es troba més relacionada (topogràfica i citològicament)

amb el nucli SPF que les altres regions del PF. Així, el límit entre el PF posterior i el SPF no està massa definit, sinó que es considera com una zona de transició, i el tipus de cèl.lules trobades en aquestes dues regions són semblants (vegeu apartat 1.3.6.). En aquest experiment vam observar, coincidint amb els anteriors, que l'estimulació del PF posterior millorava l'evitació activa de dos sentits, especialment en la sessió de retenció, mentre que l'estimulació del PFm i el PFl interferia en l'adquisició del condicionament.

En els tres experiments realitzats vam observar que en la primera sessió d'adquisició (preestimulació) el grup estimulat al PF posterior realitzava més evitacions que la resta de grups, efecte que va ser més acusat en el tercer experiment. Això suggereix que la implantació d'un elèctrode en aquesta regió específica del PF podria afectar la posterior execució de les rates, en el sentit de contribuir a la facilitació del condicionament. No obstant, en un treball anterior sobre els efectes de l'estimulació del PF (Guillazo-Blanch, 1993) no es va trobar cap efecte clar després de la col.locació dels elèctrodes en la regió posterior del PF, per bé que sí que es va observar un petit efecte perjudicial després de la implantació en la zona del PF que corresponia exactament a la coordenada -4.30 mm posterior a bregma, és a dir, en la regió central del nucli. Per tant, aquest efecte inicial és difícil d'explicar i ens pot fer pensar que les diferències, trobades abans d'aplicar l'estimulació, podrien reflectir les diferències observades en les posteriors sessions de condicionament. Malgrat això, en els experiments del segon article vam observar que els grups estimulats convergien en alguna/es sessió/ns posterior/s per després tornar a diferir, és a dir, les diferències inicials desapareixien i més endavant és quan trobem els efectes de facilitació. El cas més clar és el del tercer experiment en el que veiem que la retenció a llarg termini queda millorada per l'estimulació de la part posterior del PF, però no l'adquisició, que no va ser estadísticament diferent de la del grup control. En

definitiva, com hem pogut veure fins aquí, no podem rebutjar un possible efecte de millora en el condicionament d'evitació activa de dos sentits (en la primera sessió d'adquisició) degut a la simple implantació dels elèctrodes en el PF posterior, encara que l'estimulació d'aquesta regió probablement ha contribuït a mantenir i, sobretot, a potenciar aquest efecte ja que, de fet, les diferències inicials van augmentar a llarg de les sessions de condicionament.

D'altra banda, degut a que en experiments previs (Guillazo-Blanch, 1993) havíem observat que la implantació d'elèctrodes en la regió central del PF (incloses la part medial i la lateral), coincidint amb la coordenada d'anteroposterioritat -4.30 mm posterior a bregma, podia produir un cert efecte perjudicial en l'adquisició de la tasca, podem suggerir que la simple col·locació dels elèctrodes en aquestes regions pot haver contribuït als efectes observats després de la seva estimulació. Amb tot, el deteriorament produït per la implantació no va ser mai tan acusat com el que observem en els experiments presents, especialment el tercer (article 2). Així doncs, a pesar que no hem considerat grups de control amb els elèctrodes implantats en les mateixes regions específiques del PF que tractem, pensem que els efectes observats es deuen principalment a l'estimulació, encara que no descartem que el petit efecte de la pròpia implantació pugui haver-se sumat al de l'estimulació elèctrica. Tot i així, aquesta possibilitat no va en contra de la principal conclusió que podem extreure: **sembla existir una regionalització funcional en el PF respecte a la modulació de l'aprenentatge i la memòria, almenys pel que fa a la tasca d'evitació activa de dos sentits.**

En el primer d'aquests tres experiments i en l'experiment precedent (Guillazo-Blanch *et al.*, 1995), l'estimulació del PF posterior va produir efectes facilitadors, els quals van ser detectats principalment en les sessions d'adquisició.

En canvi, en el segon experiment del segon article aquests mateixos efectes van ser observats en la sessió de retenció. Aquestes diferències són difícils d'explicar, però podrien ser atribuïdes a diferències en els grups controls utilitzats i a la localització precisa dels elèctrodes, ja que en el segon experiment les rates presentaven els elèctrodes en una zona més ventral i lateral del PF que en els estudis precedents. Amb tot, la clara millora de l'execució de la tasca en la sessió de retenció, observada en l'experiment 2, suggereix la possibilitat que la regió posterior del PF participi més en la consolidació de la memòria que en l'adquisició inicial del condicionament.

En un experiment realitzat amb posterioritat als treballs aquí presentats, en el que es va utilitzar un paradigma de condicionament massiu (una sola sessió d'aprenentatge de 30 assatjos) es va observar que l'estimulació del PF facilitava la retenció a les 24 hores de l'evitació activa de dos sentits, en rates amb un baix nivell d'aprenentatge. En canvi, la retenció al 21 dies no va ser afectada pel tractament. De totes maneres, encara queden per esbrinar els efectes de l'estimulació del PF en una prova de retenció als 10 dies (Guillazo-Blanch, Vale-Martínez, Martí-Nicolovius, Coll-Andreu i Morgado-Bernal, 1997). Així doncs, aquests resultats semblen confirmar que l'EIC del PF facilita la retenció a curt però no a molt llarg termini.

Els resultats observats en tots aquests experiments ens van portar a dues conclusions. En primer lloc, a reconsiderar la interpretació prèvia dels resultats del treball precedent (Guillazo-Blanch *et al.*, 1995), on havíem observat que l'estimulació del PF preentrenament interferia en l'adquisició del condicionament. Vam atribuir aquest efecte a la lesió produïda per l'estimulació del nucli, que era d'alta intensitat. Ara bé, si tenim en compte els resultats del present treball, pensem que aquells efectes deteriorants podrien ser deguts a que el tractament

d'estimulació havia estat aplicat en la part central del PF. En segon lloc, a suggerir que el PF podria tenir regions funcionalment diferents pel que fa a la modulació de l'aprenentatge i la memòria. No podem comparar els nostres resultats amb els d'altres investigadors perquè hem trobat pocs treballs d'estimulació del PF, éssent els procediments i, fins i tot, les espècies animals utilitzades, diferents en cada cas. No obstant, la idea de què el PF pugui contenir regions diferents no és nova ja que hi ha dades (p.ex. Groenewegen i Berendse, 1994) que indiquen que la part lateral del PF està relacionada anatòmica i funcionalment amb el circuit motor del sistema dels ganglis basals, mentre que la part medial es relaciona amb el circuit associatiu i límbic del mateix sistema (vegeu apartat 1.5.2.). També podríem suggerir que una divisió àntero-posterior del PF sembla ser més adient que una divisió medio-lateral del nucli, almenys per la modulació de l'aprenentatge i la memòria.

2. PAPER MODULADOR DEL PARAFASCICULAR SOBRE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA: ACTIVACIÓ DE DIFERENTS SISTEMES FUNCIONALS

En base als resultats obtinguts podem dir que l'estimulació elèctrica de regions específiques del PF pot modular els processos d'aprenentatge i memòria de manera diferencial, és a dir, sembla ser que en el PF podria existir una regionalització funcional pel que fa a la modulació d'aquests processos. Pensem, a més, que els efectes específics de l'estimulació de diferents parts del nucli podrien ser deguts a l'activació de diferents sistemes funcionals relacionats amb l'arousal i/o els ganglis basals, en els que el PF sembla participar.

En un experiment previ realitzat per Cardo (1967), ja s'havia observat que l'estimulació del PF podria facilitar l'aprenentatge i la memòria. Així, aquest investigador va observar que l'estimulació elèctrica del PF aplicada just abans de cada assaig de condicionament, dia sí dia no, produïa una millora del condicionament d'evitació activa d'un sentit. Aquests resultats no confirmaven estudis anteriors (vegeu apartat 2.2.), els quals indicaven, en general, una manca d'efectes o un deteriorament de diferents tasques després de l'estimulació de diferents nuclis intralaminars. Per tractar d'explicar les discrepàncies entre el seu estudi i els precedents, aquest autor va suggerir que un factor important era la freqüència del corrent d'estimulació utilitzat. Aquesta explicació és possible ja que les reaccions conductuals i EEG a l'estimulació de nuclis talàmics abans considerats "no específics" poden ser oposades segons la freqüència del corrent d'estimulació utilitzat. No obstant, nosaltres hem utilitzat sempre la mateixa freqüència i, en canvi, hem trobat efectes diferencials segons la regió del PF afectada pel tractament, el que ens indica que en el nostre cas aquesta variable no explica la diferent execució dels subjectes. De totes maneres, per acabar de

rebutjar aquesta possibilitat, caldria la realització d'un estudi que avalués si diferents intensitats i freqüències de corrent d'estimulació segueixen mostrant efectes diferencials en funció de la regió afectada del nucli. Malgrat que la freqüència sigui un factor a considerar, pensem que la regió concreta del nucli que s'estimula i el moment concret en què s'aplica l'estimulació poden ser importants per tal d'explicar els efectes diferencials sobre l'aprenentatge. D'altra part, tenint en compte els nostres resultats, pensem que és possible que el deteriorament o la millora en l'aprenentatge, observats en els estudis anteriors realitzats en altres laboratoris, puguin ser deguts a que l'estimulació va ser dirigida a regions particulars del PF.

La interpretació dels efectes de facilitació trobats en els grups en què es va estimular la part posterior del PF és complexa ja que no trobem en la literatura la descripció d'una regió posterior específica del nucli. Podem considerar, no obstant, dues possibles explicacions dels nostres resultats que es basen, d'una banda, en la participació dels intralaminars en l'arousal i l'estat de vigilància i, d'altra banda, en les relacions del PF amb el SPF.

Quant a la primera explicació, un estudi recent realitzat mitjançant tomografia d'emissió de positrons va posar de manifest que en humans es produïa una activació del nucli CM (que correspon al PFI de la rata) quan canviaven d'un estat relaxat a la realització d'una tasca que demanava atenció i alerta (Kinomura *et al.*, 1996). A més a més, recentment els nuclis intralaminars han estat implicats en la producció i modulació d'oscil·lacions gamma en l'escorça, pròpies d'un cervell activat, ja que s'ha vist que en neurones intralaminars que projecten al còrtex es produeixen aquestes ones, sincronitzant-se amb les oscil·lacions corticals (Steriade *et al.*, 1996). Però més que produir les oscil·lacions gamma de l'escorça, es proposa que els intralaminars podrien ser necessaris per a

coordinar l'activitat de diferents àrees corticals per tal de participar en la formació de percepcions globals d'estímuls complexos (Barth i MacDonald, 1996; Steriade, 1996). De tot l'anterior (vegeu apartat 1.5.1.2.), podem concloure que el PF, especialment la seva part més caudal, pot ser una regió que participi en mecanismes de facilitació de l'aprenentatge i/o la memòria degut al seu paper en l'arousal i la formació de percepcions globals.

En segon lloc, el PF està relacionat amb el SPF i és difícil de distingir els límits entre aquests dos nuclis, especialment entre la regió posterior del PF i el SPF. A més a més, en la regió posterior del CM-PF, concretament en la seva part més ventral, es troben cèl·lules CaBP-immunopositives, a l'igual que en el nucli SPF, mentre que no es localitzen en la resta del CM-PF (Sadikot *et al.*, 1992a). Cal recordar que en l'experiment 2 del segon article, la majoria de subjectes del grup estimulat en el PF posterior presentaven els elèctrodes en la regió ventral del PF, molt a prop del SPF. Si tenim present que és difícil de distingir la regió postero-ventral del PF del SPF en tincions de Nissl, com les que hem utilitzat, podria ser possible que la millora observada en la tasca observada després d'estimular la regió posterior del PF fos deguda a l'activació del SPF, el qual s'ha relacionat amb respostes als estímuls somestèsics i acústics (Yasui, Nakano i Mizuno, 1992); el complex PF-SPF projecta a l'hipotàlem, a la substància innominada, i a l'amígdala, per tant podria relacionar-se amb aquests processos.

Pel que fa als efectes deteriorants trobats després de l'estimulació de la part central del PF (i de les seves parts medial i lateral) veiem que són molt similars. No obstant, veiem que l'estimulació del PFm va afectar principalment la retenció de la tasca i va alentir el procés d'adquisició, mentre que la del PFI va afectar els dos processos, ja que els subjectes d'aquest grup no van arribar a

adquirir mai el condicionament. Una possibilitat que explicaria aquests efectes seria el fet que els paràmetres d'estimulació utilitzats haguessin produït una activitat subconvulsiva o descàrregues paroxismals (*paroxysmal discharges*) que provoquessin una conducta d'immobilitat en els subjectes. Això no sembla probable ja que hem observat que és necessari augmentar molt la intensitat de corrent (més de 250 μ A) per tal d'observar signes de dolor, convulsions o estereotípies (Guillazo-Blanch *et al.*, 1995). Val a dir que els subjectes que no evitaven el xoc sí que realitzaven fugides, en general, i, a més, la mateixa estimulació aplicada a la part posterior del PF no va deteriorar l'aprenentatge, més aviat el contrari.

Els possibles efectes deteriorants sobre l'aprenentatge i la memòria de l'estimulació del PF podrien estar mediatos per l'activació de diferents sistemes funcionals. D'una banda, el PFm es relaciona amb el sistema límbic ja que projecta a l'estriat associatiu-límbic, al NST medial, el qual està associat amb els "circuitos límbics" dels ganglis basals, i a zones del còrtex que reben inputs d'estructures límbiques com la formació hipocampal i l'amígdala. En canvi, el PFl es relaciona amb circuits motors ja que projecta a l'estriat sensoriomotor, a l'escorça sensoriomotora i al NST lateral, el qual presenta connexions recíproques amb estacions del "circuit motor" com són la SN i el GP. Per tant, les relacions esmentades amb circuits límbics i motors podrien explicar els efectes negatius de l'estimulació d'aquestes regions del PF. Si bé en els nostres experiments no hi van haver diferències en l'activitat locomotora entre els grups, en un altre treball s'ha observat que l'estimulació del PF podia produir inhibició de la locomoció en rates (Mileikovsky *et al.*, 1994).

Finalment, si tenim en compte que les fibres del FR travessen el PF, seria possible que els efectes diferencials de l'estimulació del PF fossin deguts a

l'estimulació indirecta del FR. No obstant, en els nostres experiments, no hi va haver cap subjecte inclòs en els grups d'estimulació del PF que tingués l'elèctrode afectant el FR. D'altra banda, en l'experiment 2 del segon article hem analitzat l'execució de 6 subjectes que tenien l'elèctrode implantat al FR i que van ser exclosos de l'anàlisi de resultats. Aquest estudi va mostrar que l'estimulació del FR produïa un deteriorament de la tasca més accentuat que l'estimulació del PFm o del PFl. Per tant, aquests resultats suggereixen que la facilitació en el condicionament observada després d'estimular la regió posterior del PF no pot ser atribuïda a l'estimulació del FR. A més a més, els efectes de l'estimulació del FR tampoc semblen ser deguts a l'estimulació del FR ja que els elèctrodes d'aquests subjectes estaven suficientment separats del FR. En el cas del PFm, els resultats són menys clars degut a que els elèctrodes dels subjectes d'aquest grup estaven més propers al FR, si bé sempre fora d'aquest fascicle; així, podria ser que el corrent hagués arribat fins el FR. Malgrat aquesta possibilitat, el deteriorament en l'aprenentatge sembla ser molt més important en el cas de l'estimulació del FR que la del PFm.

En definitiva, es manté la possibilitat que el nucli PF formi part d'un substrat neural comú sobre el que podrien actuar diferents tractaments facilitadors de l'aprenentatge i la memòria, com per exemple l'AEIC i el mètode de la plataforma aïllada, així com la possibilitat que processos naturals com el son paradoxal incideixin sobre el mateix substrat per modular l'adquisició i la retenció de diferents tipus d'aprenentatges (vegeu la secció I). En aquest context, hem trobat algunes dades que indiquen que és necessària la integritat del PF per a que l'AEIC pugui tenir els efectes de facilitació trobats en diferents condicions experimentals (Massanés-Rotger, 1997). El nucli PF es relaciona, tal i com ja hem vist (vegeu apartat 1.5.), amb diferents sistemes funcionals, com són el dels ganglis basals, el de l'activació i l'arousal i, fins i tot, el substrat

nerviós del reforç. És mitjançant la relació amb tots ells que el nucli PF podria exercir el seu paper modulador en els processos d'aprenentatge i memòria. Hem demostrat que el nucli PF intervé d'alguna manera en el procés d'adquisició i retenció del condicionament d'evitació activa de dos sentits.

3. EFECTES DE LA LESIÓ DE L'HABÈNULA SOBRE L'EVITACIÓ ACTIVA DE DOS SENTITS

Els resultats del quart experiment mostren que les lesions bilaterals dels nuclis habenulars no afecten, en global, l'execució d'un condicionament d'evitació activa de dos sentits. El paradigma i les condicions d'aprenentatge van ser similars als utilitzats en els experiments anteriors, en els que avaluàvem els efectes de l'estimulació del PF sobre la mateixa tasca. Per tant, els efectes trobats en els experiments previs no semblen ser deguts a l'afectació del complex habenular, el qual es troba en la trajectòria habitual dels elèctrodes implantats en els subjectes als que se'ls hi apliquen tractaments al PF.

Pel que fa a un altre tipus de tasca, com l'evitació activa d'un sentit, s'ha trobat que les lesions habenulars produeixen efectes deteriorants (Thornton i Bradbury, 1989; Thornton, Bradbury, Wickens, Mottram i McClelland, 1990; Thornton i Davies, 1991; Thornton i Evans, 1984; Thornton, Murray, Connors-Eckenrode i Haun, 1994; Van Hoesen *et al.*, 1969; Wilcox, Christoph, Double i Leonzio, 1986; Wilson *et al.*, 1972). En canvi, l'evitació activa de dos sentits sembla ser facilitada o no afectada per les lesions d'aquests nuclis. Aquests efectes discrepants podrien ser explicats en base a la influència del còmplex habenular sobre la regulació de les reaccions a l'estrès i els estats d'arousal. Els

estudis més recents sugereixen que la lesió de les projeccions de l'habènula que viatgen a través del FR podria desinhibir els increments en l'activitat dopaminèrgica del cervell que es produeixen en situacions d'estrès (Murray, Murphy, Ross i Haun, 1994). Les reaccions a l'estrès semblen tenir una influència moduladòria sobre l'aprenentatge, éssent de facilitació o de deteriorament en funció de la magnitud de l'estrès i de les condicions particulars de l'entrenament. En el nostre laboratori vam observar que un tractament que provocava estrès moderat, així com l'administració postentrenament de dosis petites d'adrenalina (hormona relacionada amb l'estrès), eren capaços de facilitar l'evitació activa de dos sentits (Coll-Andreu *et al.*, 1991; Costa-Miserachs *et al.*, 1993). Contràriament, tractaments més estressants o dosis més altes d'adrenalina poden deteriorar l'aprenentatge i la memòria (Lee i Maier, 1988; McGaugh, 1989). Així doncs, la nostra suggerència és que les lesions habenulars poden provocar facilitació o impediment de l'aprenentatge segons el tipus de tasca, les condicions específiques de l'entrenament (que poden generar diferents nivells d'estrès) o el tamany de la lesió, a través de la seva influència sobre els sistemes d'estrès i arousal.

En el nostre experiment hem trobat que les lesions de l'habènula no afecten en general el condicionament d'evitació activa de dos sentits, quan el més esperable era trobar una millora, almenys lleugera (Van Hoesen *et al.*, 1969; Mitchell *et al.*, 1972). Malgrat això, sí que s'ha detectat un efecte marginal de facilitació, en el segon dia d'adquisició, és a dir, s'insinua una tendència a la facilitació. Això ens indica que per trobar efectes facilitadors potser hauríem d'haver utilitzat unes condicions d'aprenentatge diferents o unes lesions més extenses, explicació que sembla més plausible donat que les lesions extenses de l'habènula són més eficaces per trobar efectes. Tampoc no hem trobat el deteriorament de l'aprenentatge, que es podria esperar si el paradigma

d'entrenament utilitzat no fos prou estressant, però no sembla ser el cas ja que l'interval entre assaigs i l'estímul condicionat eren de curta durada.

En els experiments anteriors, que tractaven els efectes de l'estimulació del PF, les condicions eren iguals a les utilitzades en aquest experiment i la possible lesió habenular generada per la implantació dels elèctrodes era petita. Per tant, podem concloure que **els efectes de facilitació i deteriorament trobats després d'estimular diferents regions del PF no es deuen, almenys seguint el mateix procediment, a la lesió dels nuclis habenulars.**

V. CONCLUSIONS GENERALS

V. CONCLUSIONS GENERALS

A partir dels resultats obtinguts en la nostra investigació, podem extreure, en la nostra opinió, les següents conclusions:

- L'estimulació elèctrica de la part posterior del PF podria facilitar adquisició i/o la retenció de l'evitació activa de dos sentits, mentre que l'estimulació de la regió central, la qual pot ser subdividida en part medial i part lateral, produeix un deteriorament d'aquest tipus de condicionament.
- Els efectes de facilitació sobre l'evitació activa poden ser atribuïts a l'arousal general induït per l'estimulació dels nuclis intralaminars del tàlem, o també a l'activació del nucli SPF, molt relacionat i difícil de distingir de la regió posterior del PF.
- Els efectes de deteriorament de la tasca poden ser resultat de les relacions del PFm amb el sistema límbic i del PFl amb el sistema motor, tots dos sistemes relacionats amb circuits del sistema dels ganglis basals.
- Els nostres resultats suggereixen també que una divisió àntero-posterior del PF sembla ser més adient que una divisió mediolateral del nucli, almenys per a la modulació de l'aprenentatge i la memòria.
- Per tant, el PF és un nucli intralaminar del tàlem que podria, entre altres funcions, participar en processos moduladors de l'aprenentatge i la memòria. Aquest nucli sembla ser funcionalment heterogeni, com ja s'havia anticipat en altres estudis (p.ex. Groenewegen i Berendse, 1994).

- Les lesions dels nuclis habenulars no afecten l'evitació activa de dos sentits. Els efectes trobats després de l'estimulació del PF no poden ser, doncs, atribuïts a l'afectació del complex habenular, el qual es troba en la trajectòria habitual dels elèctrodes implantats en el PF.

- Amb tot, encara resten per aclarir, entre d'altres, aquests aspectes:
 - a) determinar els límits exactes de les regions funcionalment diferents del PF,

 - b) conèixer la participació concreta del PF en el condicionament, és a dir, si està més implicat en l'adquisició o en la retenció,

 - c) saber si l'estimulació del PF pot modular altres tipus de tasques i no únicament l'evitació activa de dos sentits,

 - d) avaluar si el PF participa en la mediació dels efectes facilitadors que s'han posat de manifest amb la utilització de tractaments com l'AEIC, l'estrès moderat o el son paradoxal.

En definitiva, els resultats del nostre treball són **consistents amb la hipòtesi de la possible participació del nucli PF en un substrat neural modulador dels processos d'aprenentatge i memòria**, que podria estar participant en l'efecte de molts tractaments artificials, com l'AEIC o el mètode de la plataforma aïllada, i naturals, com el son paradoxal, capaços de facilitar l'adquisició i el record de diferents tipus de tasques.

VI. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

VI. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Ahlenius, S. (1978). Potentiation by haloperidol of the catalepsy produced by lesions in the parafascicular nucleus of the rat. *Brain Research*. **150**: 648-652.
- Ahlenius, S. (1980). Enhanced suppression of a conditioned avoidance response by haloperidol but not phenoxybenzamine in rats with bilateral parafascicular lesions. *Experimental Brain Research*. **40**: 164-169.
- Aldavert-Vera, L., Costa-Miserachs, D., Massanés-Rotger, E., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P. i Morgado-Bernal, I. (1997). Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with postraining intracranial self-stimulation in old rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. **67**: 254-258.
- Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., Costa-Miserachs, D. i Morgado-Bernal, I. (1996). Shuttle-box memory facilitation by postraining intracranial self-stimulation: Differential effects in rats with high and low basic conditioning levels. *Behavioral Neuroscience*. **110**(2): 346-352.
- Aldes, L.D. (1988). Thalamic connectivity of rat somatic cortex. *Brain Research Bulletin*. **20**(3): 333-348.
- Alexander, G.E. i Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*. **13**(7): 266-271.
- Andersen, E. i Dafny, N. (1983). Dorsal raphe stimulation reduces responses of parafascicular neurons to noxious stimulation. *Pain*. **15**: 323-331.
- Andy, O.J. (1980). Parafascicular-center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). *Applied Neurophysiology*. **43**: 133-144.

- Angaut, P., Cicirata, F. i Serapide, F. (1985). Topographic organization of the cerebellothalamic projections in the rat. An autoradiographic study. *Neuroscience*. **15**(2): 389-401.
- Balercia, G., Kultas-Ilinsky, K., Bentivoglio, M. i Ilinsky, I.A. (1996). Neuronal and synaptic organization of the centromedian nucleus of the monkey thalamus: A quantitative ultrastructural study, with tract tracing and immunohistochemical observations. *Journal of Neurocytology*. **25**(4): 267-288.
- Barker, R. (1988). How does the brain control its own activity? A new function for the basal ganglia. *Journal of Theoretical Biology*. **131**: 497-507.
- Barth, D.S. i MacDonald, K.D. (1996). Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex. *Nature*. **383**: 78-81.
- Beckstead, R.M. (1984). The thalamostriatal projection in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*. **223**: 313-346.
- Becquet, D., Faudon, M. i Héry, F. (1988). Effects of thalamic lesion on the bilateral regulation of serotonergic transmission in rat basal ganglia. *Journal of Neural Transmission*. **74**(2): 117-128.
- Beitz, A. J. (1982). The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*. **7**(1): 133-159.
- Bentivoglio, M., Balercia, G. i Kruger, L. (1991a). The specificity of the nonspecific thalamus: The midline nuclei. *Progress in Brain Research*. **87**: 53-80.
- Bentivoglio, M., Macchi, G. i Albanese, A. (1981). The cortical projections of the thalamic intralaminar nuclei, as studied in cat and rat with the multiple fluorescent retrograde tracing technique. *Neuroscience Letters*. **26**: 5-10.
- Bentivoglio, M., Minciacchi, D., Molinari, M., Granato, A., Spreafico, R. i Macchi, G. (1988). The intrinsic and extrinsic organization of the thalamic intralaminar nuclei. A M. Bentivoglio, M. i R. Spreafico (Eds.), *Cellular Thalamic Mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, pp. 221-237.

- Bentivoglio, M., Spreafico, R., Minciacchi, D. i Macchi, G. (1991b). GABAergic interneurons and neuropil of the intralaminar thalamus: An immunohistochemical study in the rat and the cat, with notes in the monkey. *Experimental Brain Research*. **87**: 85-95.
- Berendse, H.W. i Groenewegen, H.J. (1991). Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience*. **42(1)**: 73-102.
- Bevan, M.D., Francis, C.M. i Bolam, J.P. (1995). The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: Convergence with GABA-positive terminals. *The Journal of Comparative Neurology*. **361**: 491-511.
- Bhatnagar, S.C. i Andy, O.J. (1989). Alleviation of acquired stuttering with human centremedian thalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. **52**: 1182-1184.
- Bian, J.T., Sun, M.Z. i Han, J.S. (1993a). Reversal of electroacupuncture tolerance by CCK-8 antiserum: An electrophysiological study on pain-related neurons in nucleus parafascicularis of the rat. *International Journal of Neuroscience*. **72**: 15-29.
- Bian, J.T., Sun, M.Z., Xu, M.Y. i Han, J.S. (1993b). Antagonism by CCK-8 of the antinociceptive effect of electroacupuncture on pain-related neurons in nucleus parafascicularis of the rat. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*. **8**: 89-97.
- Bohus, B. i De Wied, D. (1967). Failure of α -MSH to delay extinction of conditioned avoidance behavior in rats with lesions in the parafascicular nuclei of the thalamus. *Physiology and Behavior*. **2**: 221-223.
- Bolton, R.F., Cornwall, J. i Phillipson, O.T. (1993). Collateral axons of cholinergic pontine neurones projecting to midline, mediodorsal and parafascicular thalamic nuclei in the rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. **6**: 110-114.

- Cameron, A.A., Khan, I.A., Westlund, K.N., Cliffer, K.D. i Willis, W.D. (1995). The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: A Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. *The Journal of Comparative Neurology*. **351**: 568-584.
- Cardo, B. (1965). Rôle de certains noyaux thalamiques dans l'élaboration et la conservation de divers conditionnements. *Psychologie Française*. **10**: 344-351.
- Cardo, B. (1967). Effets de la stimulation du noyau parafasciculaire thalamique sur l'acquisition d'un conditionnement d'évitement chez le rat. *Physiology and Behavior*. **2**: 245-248.
- Carstens, E., Leah, J., Lechner, J. i Zimmermann, M. (1990). Demonstration of extensive brainstem projections to medial and lateral thalamus and hypothalamus in the rat. *Neuroscience*. **35**: 609-626.
- Carter, D.A. i Fibiger, H.C. (1978). The projections of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *The Journal of Comparative Neurology*. **177**: 113-124.
- Casey, K.L. i Keene, J.J. (1973). Unit analysis of the effects of motivating stimuli in the awake animal: Pain and self stimulation. A M.I. Phillips (Ed.), *Brain Unit Activity During Behavior*, Thomas, Springfield, pp. 115-129.
- Cavada, C., Compañy, T., Hernández-González, A. i Reinoso-Suárez, F. (1995). Acetylcholinesterase histochemistry in the macaque thalamus reveals territories selectively connected to frontal, parietal and temporal association cortices. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. **8**: 245-257.
- Cesaro, P., Nguyen-Legros, J., Pollin, B. i Laplante, S. (1985). Sigle intralaminar thalamic neurons project to cerebral cortex, striatum and nucleus reticularis thalami. A retrograde anatomical tracing study in the rat. *Brain Research*. **325**: 29-37.

- Chéramy, A., Chesselet, M.F., Romo, R., Leviel, V. i Glowinski, J. (1983). Effects of unilateral electrical stimulation of various thalamic nuclei on the release of dopamine from dendrites and nerve terminals of neurons of the two nigrostriatal dopaminergic pathways. *Neuroscience*. **8(4)**: 767-780.
- Chevalier, G. i Deniau, J.M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neuroscience*. **13**: 277-280.
- Clavier, R.M. i Gerfen, C.R. (1982). Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat. *Brain Research Bulletin*. **8**: 353-358.
- Coll-Andreu, M., Martí-Nicolovius, M. i Morgado-Bernal, I. (1991). Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Temporal effects. *Physiology and Behavior*. **49**: 1211-1215.
- Coll-Andreu, M., Martí-Nicolovius, M., Portell-Cortés, I. i Morgado-Bernal, I. (1993). Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Effects of conditioned stimulus duration. *Physiology and Behavior*. **53**: 349-352.
- Comans, P.E. i Snow, P.J. (1981). Ascending projections to nucleus parafascicularis of the cat. *Brain Research*. **230**: 337-341.
- Consolo, S., Baronio, P., Guidi, G. i Dichiarà, G. (1996). Role of the parafascicular thalamic nucleus and N-methyl-D-aspartate transmission in the D-1-dependent control of in vivo acetylcholine release in rat striatum. *Neuroscience*. **71(1)**: 157-165.
- Cornwall, J. i Phillipson, O.T. (1988). Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleus of the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. *Brain Research Bulletin*. **20**: 139-150.
- Costa-Miserachs, D., Portell-Cortés, I., Aldavert-Vera, L., Torras-Garcia, M. i Morgado-Bernal, I. (1993). Facilitation of a distributed shuttlebox conditioning with post-training epinephrine in rats. *Behavioral and Neural Biology*. **60**: 75-78.

- Costa-Miserachs, D., Portell-Cortés, I., Aldavert-Vera, L., Torras-Garcia, M. i Morgado-Bernal, I. (1994). Long-term memory facilitation in rats by posttraining epinephrine. *Behavioral Neuroscience*. **108(3)**: 469-474.
- Crunelli, V. i Leresche, N. (1991). A role for GABA_B receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells. *Trends in Neuroscience*. **14(1)**: 16-21.
- Dafny, N., Reyes-Vazquez, C. i Qiao, J.T. (1990). Modification of nociceptively identified neurons in thalamic parafascicularis by chemical stimulation of dorsal raphe with glutamate, morphine, serotonin and focal dorsal raphe electrical stimulation. *Brain Research*. **24**: 717-723.
- Dahl, D. i Winson, J. (1986). Influence of neurons of the parafascicular region on neuronal transmission from perforant pathway through dentate gyrus. *Brain Research*. **377**: 391-396.
- De Wied, D. (1997). Neuropeptides in learning and memory processes. *Behavioural Brain Research*. **83**: 83-90.
- Delacour, J. (1970). Specific functions of a medial thalamic structure in avoidance conditioning in the rat. *Progress in Brain Research*. **32**: 158-170.
- Delacour, J. (1971). Effects of medial thalamic lesions in the rat: A review and an interpretation. *Neuropsychologia*. **9**: 157-174.
- Delacour, J., Albe-Fessard, D. i Libouban, S. (1966). Rôle chez le rat de deux noyaux thalamiques dans le conditionnement instrumental. *Neuropsychologia*. **4**: 101-112.
- Delacour, J. i Alexinsky, T. (1968). Analyse par les méthodes de conditionnement instrumental des effets de lésions thalamiques médianes. *Journal of Physiology, Paris*, **60**: 235.
- Dellu, F., Mayo, W., Cherkaoui, J., Le-Moal, M. i Simon, H. (1991). Learning disturbances following excitotoxic lesion of cholinergic pedunculo-pontine nucleus in the rat. *Brain Research*. **544(1)**: 126-132.

- Deschênes, M., Bourassa, J., Doan, V.D. i Parent, A. (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *European Journal of Neuroscience*. **8**: 329-343.
- Dougherty, P.M., Qiao, J.T., Wiggins, R.C. i Dafny, N. (1990). Microiontophoresis of cocaine, desipramine, sulpiride, methysergide, and naloxone in habenula and parafasciculus. *Experimental Neurology*. **108**: 241-246.
- Edwards, S.B. i De Olmos, J.S. (1976). Autoradiographic studies of the projections of the midbrain reticular formation: Ascending projections of nucleus cuneiformis. *Journal of Comparative Neurology*. **165**: 417-432.
- Façon, E., Steriade, M. i Wertheim, N. (1958). Hypersomnie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur medial. Le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire. *Revue of Neurology*. **98**: 117-133.
- Faull, R.L.M. i Mehler, W.R. (1985). Thalamus. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System*, Academic Press, Sydney, pp. 129-167.
- Féger, J., Bevan, M. i Crossman, A.R. (1994). The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: A comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*. **60(1)**: 125-132.
- Féger, J. i Mouroux, M. (1991). Mise en évidence de l'effet excitateur de l'efférence thalamo-subthalamique. Issue du noyau parafasciculaire. *Neurophysiologie*. **313(III)**: 447-452.
- Fénelon, G., François, C., Percheron, G. i Yelnik, J. (1991). Topographic distribution of the neurons of the central complex (centre médian-parafasciculaire complex) and of other thalamic neurons projecting to the striatum in macaques. *Neuroscience*. **45(2)**: 495-510.
- Fibiger, H.C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: A review of recent evidence. *Trends in Neuroscience*. **14(6)**: 220-223.

- Finkelstein, D.I., Reeves, A.K. i Horne, M.K. (1996). An electron microscopic tracer study of the projections from entopeduncular nucleus to the ventrolateral nucleus of the rat. *Neuroscience Letters*. **211(1)**: 33-36.
- Fujimoto, K., Yoshida, M., Ikeguchi, K. i Ogawa, M. (1990). Impairment of passive and active avoidance produced by destruction of the cholinergic projection from the pedunculo-pontine nucleus to the medial thalamus of the rat. *Dementia*. **1**: 65-73.
- Gerfen, C.R., Staines, W.A., Arbuthnott, G.W. i Fibiger, H.C. (1982). Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*. **207**: 283-303.
- Giménez-Amaya, J.M., McFarland, N.R., De las Heras, S. i Haber, S.N. (1995). Organization of thalamic projections to the ventral striatum in the primate. *The Journal of Comparative Neurology*. **354**: 127-149.
- Graybiel, A.M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*. **13(7)**: 244-253.
- Groenewegen, H.J. i Berendse, H.W. (1994). The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends in Neuroscience*. **17(2)**: 52-57.
- Grunberg, B.S. i Krauthamer, G.M. (1992). Sensory responses of intralaminar thalamic neurons activated by the superior colliculus. *Experimental Brain Research*. **88**:541-550.
- Grunberg, B.S., Krein, H. i Krauthamer, G.M. (1992). Somatosensory input and thalamic projection of pedunculo-pontine tegmental neurons. *NeuroReport*. **3**: 673-675.
- Guillazo-Blanch, G. (1993). *Efectes de l'estimulació i de la lesió del nucli parafascicular del tàlem sobre el condicionament d'avitació activa de dos sentits, en rates*. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona.

- Guillazo-Blanch, G., Martí-Nicolovius, M., Vale-Martínez, A., Gruart-Massó, A., Segura-Torres, P. i Morgado-Bernal, I. (1995). Effects of parafascicular electrical stimulation and lesion upon two-way active avoidance in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. **64**: 215-225.
- Guillazo-Blanch, G., Vale-Martínez, A., Martí-Nicolovius, M., Coll-Andreu, M. i Morgado-Bernal, I. (1997). Posttraining parafascicular electrical stimulation improves two-way active avoidance in poor-learning rats. Poster presentat a la 6th Conference on the Neurobiology of Learning and Memory. University of California, Irvine, USA. Octubre 1997.
- Hara, M., Sasa, M. i Takaori, S. (1989). Ventral tegmental area-mediated inhibition of neurons of the nucleus accumbens receiving input from the parafascicular nucleus of the thalamus is mediated by dopamine D₁ receptors. *Neuropharmacology*. **28**: 1203-1209.
- Hazlett, J.C., Dutta, C.R. i Fox, C.A. (1976). The neurons in the centromedian-parafascicular complex of the monkey (*Macaca mulatta*): A Golgi study. *The Journal of Comparative Neurology*. **168**: 41-74.
- Hazrati, L.N., Pinault, D. i Parent, A. (1995). The thalamic reticular nucleus does not send commissural projection to the contralateral parafascicular nucleus in the rat. *Brain Research*. **679**: 123-134.
- Heinsen, H., Rüb, U., Gangnus, D., Jungkunz, G., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schüler, M., Böcker, F., Eisenmenger, W., Götz, M. i Strik, M. (1996). Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta Neuropathologica*. **91**: 161-168.
- Herkenham, M. (1980). Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science*. **207**: 532-534.
- Herkenham, M. i Pert, C.B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*. **291**: 415-418.
- Hermanson, O., Hallbeck, M. i Blomqvist, A. (1995). Preproenkephalin mRNA-expressing neurones in the rat thalamus. *NeuroReport*. **6**: 833-836.

- Hikosaka, O. (1991). Basal ganglia. Possible role in motor coordination and learning. *Current Opinion in Neurobiology*. 1: 638-643.
- Höhl-Abrahão, J.C. i Creutzfeldt, O.D. (1991). Topographical mapping of the thalamocortical projections in rodents and comparison with that in primates. *Experimental Brain Research*. 87: 283-294.
- Hunt, C.A., Pang, D.Z. i Jones, E.G. (1991). Distribution and density of GABA cells in intralaminar and adjacent nuclei on monkey thalamus. *Neuroscience*. 43(1): 185-196.
- Hunt, C.A., Seroogy, K.B., Gall, C.M. i Jones, E.G. (1987). Cholecystokininnervation of rat thalamus, including fibers to ventroposterolateral nucleus from dorsal column nuclei. *Brain Research*. 426(2): 257-269.
- Huston, J.P. i Hasenhöhl, R.U. (1995). The role of neuropeptides in learning: Focus on the neurokinin substance P. *Behavioural Brain Research*. 66: 117-127.
- Hyvärinen, J., Poranen, A. i Jokinen, Y. (1980). Influence of attentive behavior on neuronal responses to vibration in primary somatosensory cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*. 43: 870-882.
- Isaacson, L.G. i Tanaka, D. (1986). Cholinergic and non-cholinergic projections from the canine pontomesencephalic tegmentum (Ch5 area) to the caudal intralaminar thalamic nuclei. *Experimental Brain Research*. 62: 179-188.
- Jayaraman, A. (1985). Organization of thalamic projections in the nucleus accumbens and the caudate nucleus in cats and its relation with hippocampal and other subcortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*. 231: 396-420.
- Jeanmonod, D., Magnin, M. i Morel, A. (1996). Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain*. 119: 363-375.

- Joel, D. i Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: Open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*. 63(2): 363-379.
- Jones, B.E. (1995). Reticular formation: Cytoarchitecture, transmitters, and projections. A G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, segona edició*, Academic Press, Sydney, pp. 155-171.
- Jones, E.G. (1985). The intralaminar nuclei. A E.G. Jones (Ed.), *The Thalamus*, Plenum Press, New York, pp. 606-645.
- Jones, E.G. i Leavitt, R.Y. (1974). Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *The Journal of Comparative Neurology*. 154: 349-378.
- Kaelber, W.W., Mitchell, C.L., Yarmat, A.J., Afifi, A.K. i Lorens, S.A. (1975). Centrum medianum-parafascicularis lesions and reactivity to noxious and non-noxious stimuli. *Experimental Neurology*. 46: 282-290.
- Keene, J.J. (1973a). Reward-associated inhibition and pain-associated excitation lasting seconds in single intralaminar thalamic units. *Brain Research*. 64: 211-224.
- Keene, J.J. (1973b). Opposite medial thalamic unit responses to rewarding and aversive brain stimulation. *Experimental Neurology*. 39: 19-35.
- Keene, J.J. i Casey, K.L. (1973). Rewarding and aversive brain stimulation. Opposite effects on medial thalamic units. *Physiology and Behavior*. 10: 283-287.
- Khachaturian, H., Lewis, M.E., Schäfer, K.-H. i Watson, S.J. (1985). Anatomy of the CNS opioid systems. *Trends in Neuroscience*. 8: 111-119.
- Kilpatrick, I.C., Jones, M.W., Johnson, B.J., Cornwall, J. i Phillipson, O.T. (1986a). Thalamic control of dopaminergic functions in the caudate-putamen of the rat (II). Studies using ibotenic acid injection of the parafascicular-intralaminar nuclei. *Neuroscience*. 19(3): 979-990.

- Kilpatrick, I.C., Jones, M.W., Pycock, C.J. Riches, I. i Phillipson, O.T. (1986b). Thalamic control of dopaminergic functions in the caudate-putamen of the rat (III). The effects of lesions in the parafascicular nuclei on D2 dopamine receptors and high affinity dopamine uptake. *Neuroscience*. **19(3)**: 991-1005.
- Kilpatrick, I.C. i Phillipson, O.T. (1986). Thalamic control of dopaminergic functions in the caudate-putamen of the rat (I). The influence of electrical stimulation of the parafascicular nucleus on dopamine utilization. *Neuroscience*. **19(3)**: 965-978.
- Kincaid, A.E., Penney, J.B., Young, A.B. i Newman, S.W. (1991). The globus pallidus receives a projection from the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Research*. **553**: 18-26.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B. i Roland, P.E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*. **271**: 512-515.
- Knowlton, B.J., Mangels, J.A. i Squire, L.R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*. **273**: 1399-1402.
- Kolmac, C.I. i Mitrofanis, J. (1997). Organisation of the reticular thalamic projection to the intralaminar and midline nuclei in rats. *The Journal of Comparative Neurology*. **377**: 165-178.
- Kötter, R. i Meyer, N. (1992). The limbic system: A review of its empirical foundation. *Behavioural Brain Research*. **52**: 105-127.
- Koyama, N., Nishikawa, Y., Chen, J., Barderrama, R.P. i Yokota, T. (1995a). Differential inhibitory mechanisms in VPL versus intralaminar nociceptive neurons of the cat: II. Effects of systemic morphine and CCK. *Japanese Journal of Physiology*. **45**: 1029-1041.
- Koyama, N., Nishikawa, Y., Chua, A.T., Iwamoto, M. i Yokota, T. (1995b). Differential inhibitory mechanisms in VPL versus intralaminar nociceptive neurons of the cat: I. Effects of periaqueductal gray stimulation. *Japanese Journal of Physiology*. **45**: 1005-1027.

- Kruger, L., Saporta, S. i Swanson, L.W. (1995). *Photographic Atlas of the Rat Brain*. University Press, Cambridge.
- Lapper, S.R. i Bolam, J.P. (1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience*. **51(3)**: 533-545.
- Lee, R.K.K. i Maier, S.F. (1988). Inescapable shock and attention to internal versus external cues in a water discrimination escape task. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Processes* **14**: 302-310.
- Legg, C.R. (1986). Spatial contrast and flicker sensitivity following medial thalamic or visual cortex lesions in hooded rats. *Behavioural Brain Research*. **19**: 41-47.
- Li, J., Ji, Y.P., Qiao, J.T. i Dafny, N. (1992). Suppression of nociceptive responses in parafascicular neurons by stimulation of substantia nigra: An analysis of related inhibitory pathways. *Brain Research*. **591**: 109-115.
- Lin, R.C.S., Nicolelis, M.A.L., Zhou, H.-L. i Chapin, J.K. (1996). Calbindin-containing non-specific thalamocortical projecting neurons in the rat. *Brain Research*. **711**: 50-55.
- Liu, F.Y., Qiao, J.T. i Dafny, N. (1993). Cerebellar stimulation modulates thalamic noxious-evoked responses. *Brain Research Bulletin*. **30**: 529-534.
- Macchi, G. i Bentivoglio, M. (1986). The thalamic intralaminar nuclei and the cerebral cortex. A E.G. Jones i A. Peters (Eds.), *Cerebral Cortex*, Plenum Press, New York, pp. 355-401.
- Mancia, M. i Marini, G. (1995). Orienting-like reaction after ibotenic acid injections into the thalamic centre médian nucleus in the cat. *Archives Italiennes de Biologie*. **134**: 65-80.
- Marburg, D.L. (1973). The effect on reaction to painful stimuli of lesions in the centromedian nucleus in the thalamus of the monkey. *International Journal of Neuroscience*. **5**: 153-158.

- Marini, G., Pianca, L. i Tredici, G. (1996). Thalamocortical projection from the parafascicular nucleus to layer V pyramidal cells in frontal and cingulate areas of the rat. *Neuroscience Letters*. 203(2): 81-84.
- Marini, G. i Tredici, G. (1995). Parafascicular nucleus-raphé projections and termination patterns in the cat. *Brain Research*. 690: 177-184.
- Mark, V.H., Ervin, F.R. i Yakovlev, P.I. (1983). Stereotactic thalamotomy. *Archives of Neurology*. 8: 528-538.
- Marrocco, R.T., Witte, E.A. i Davidson, M.C. (1994). Arousal systems. *Current Opinion in Neurobiology*. 4: 166-170.
- 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 and Behavior* 43(1): 93-98.
- Martínez-Selva, J.M. (1987). The kindling effect as a model system of sensitization and arousal. *International Journal of Neuroscience*. 36: 131-137.
- Massanés-Rotger, E. (1997). *Facilitació de l'aprenentatge i la memòria per l'AEIC: Implicació del nucli parafascicular del tàlem*. Tesi Doctoral en curs de realització. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Mayer, D.J., Wolfle, T.L., Akil, H., Carder, B. i Liebeskind, J.C. (1971). Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science*. 174: 1351-1354.
- McCormick, D.A. (1992). Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progress in Neurobiology*. 39: 377-388.
- McGaugh, J.L. (1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*. 12: 255-287.

- Mennemeier, M., Crosson, B., Williamson, D.J., Nadeau, S.E., Fennell, E., Valenstein, E. i Heilman, K.M. (1997). Tapping, talking and the thalamus: Possible influence of the intralaminar nuclei on basal ganglia function. *Neuropsychologia*. **35**(2): 183-193.
- Mesulam, M-M. (1995). Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of the human brain. A F.E. Bloom i D.J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, Ltd., New York, pp. 135-146.
- Mesulam, M-M., Mufson, E.J., Wainer, B.H. i Levey, A.I. (1983). Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*. **10**(4): 1185-1201.
- M'Harzi, M., Jarrard, L.E., Willig, F., Palacios, A. i Delacour, J. (1991). Selective fimbria and thalamic lesions differentially impair forms of working memory in rats. *Behavioral and Neural Biology*. **56**: 221-239.
- Mileikovsky, B.Y., Verevkina, S.V. i Nozdrachev, A.D. (1994). Effects of stimulation of the frontoparietal cortex and parafascicular nucleus on locomotion in rats. *Physiology and Behavior*. **55**(2): 267-271.
- Morgado-Bernal, I. (1997). Facilitación del aprendizaje y la memoria: Sueño paradójico y autoestimulación eléctrica cerebral. A F. Mora (Ed.), *El Cerebro Íntimo*, Ariel, Barcelona, pp. 153-164.
- Mori, E., Yamadori, A. i Mitani, Y. (1986). Left thalamic infarction and disturbance of verbal memory: A clinicoanatomical study with a new method of computed tomographic stereotaxic lesion localization. *Annual Neurology*. **20**: 671-676.
- Moriizumi, T. i Hattori, T. (1992). Anatomical and functional compartmentalization of the subparafascicular thalamic nucleus in the rat. *Experimental Brain Research*. **90**(1): 175-179.
- Mouroux, M. i Féger, J. (1993). Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic. *NeuroReport*. **4**: 613-615.

- Mouroux, M., Hassani, O.K. i Féger, J. (1995). Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience*. **67(2)**: 399-407.
- Murray, M., Murphy, C.A., Ross, L.L. i Haun, F. (1994). The role of the habenula-interpeduncular pathway in modulating levels of circulating adrenal hormones. *Restorative Neurology and Neuroscience*. **6**: 301-307.
- Nyakas, C., Veldhuis, H.D. i De Wied, D. (1985). Beneficial effect of chronic treatment with Org 2766 and α -MSH on impaired reversal learning of rats with bilateral lesions of the parafascicular area. *Brain Research Bulletin*. **15(3)**: 257-265.
- Paré, D., Smith, Y., Parent, A. i Steriade, M. (1988). Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience*. **25(1)**: 69-86.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*. **13(7)**: 254-258.
- Parent, A., Côté, P.Y. i Lavoie, B. (1995). Chemical anatomy of primate basal ganglia. *Progress in Neurobiology*. **46**: 131-197.
- Parent, A. i Hazrati, L.N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*. **20**: 128-154.
- Parkin, A.J., Rees, J.E., Hunkin, N.M. i Rose, P.E. (1994). Impairment of memory following discrete thalamic infarction. *Neuropsychologia*. **32(1)**: 39-51.
- Paxinos, G. (1995). *The Rat Nervous System, segona edició*, Academic Press, Sydney.
- Paxinos, G. i Watson, C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, Sydney.

- Percheron, G., Fénelon, G., Leroux-Hugon, V. i Fève, A. (1994). Histoire du système des ganglions de la base. La lente émergence d'un système cérébral majeur. *Revue de Neurologie (Paris)*. **150(8-9)**: 543-554.
- Phillips, A.G. i Carr, G.D. (1987). Cognition and the basal ganglia: A possible substrate for procedural knowledge. *Canadian Journal of Neurological Science*. **14**: 381-385.
- Phillipson, O.T. (1979). Afferent projections to the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus: A horseradish peroxidase study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*. **187**: 117-144.
- Portell-Cortés, I., Martí-Nicolovius, M., Segura-Torres, P. i Morgado-Bernal, I. (1989). Interactions between paradoxical sleep and shuttle-box conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*. **103(5)**: 984-990.
- Powell, D.A., Watson, K.L. i Buchanan, S.L. (1990). Neuronal activity in the mediodorsal and intralaminar nuclei of the dorsal thalamus during classical heart rate conditioning. *Brain Research*. **532**: 211-221.
- Price, J.L. (1995). Thalamus. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, segona edició*, Academic Press, Sydney, pp.629-648.
- Qiao, J.T. i Dafny, N. (1988). Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in thalamic parafascicular neurons via an ascending pathway: Further studies on ascending pain modulation pathways. *Pain*. **34**: 65-74.
- Ragsdale, C.W. i Graybiel, A.M. (1991). Compartmental organization of the thalamostriatal connection in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*. **311(1)**: 134-167.
- Reyes-Vazquez, C., Enna, S.J. i Dafny, N. (1986). The parafasciculus thalami as a site for mediating the antinociceptive response to GABAergic drugs. *Brain Research*. **383**: 177-184.

- Reyes-Vazquez, C., Qiao, J.T. i Dafny, N. (1989). Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalami are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. *Brain Research Bulletin*. **23**: 405-411.
- Rinaldi, P.C., Young, R.F., Albe-Fessard, D. i Chodakiewitz, J. (1991). Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *Journal of Neurosurgery*. **74**: 415-421.
- Rinvik, E., Ottersen, O.P. i Storm-Mathisen, J. (1987). Gamma-aminobutyrate-like immunoreactivity in the thalamus. *Neuroscience*. **21**: 781-805.
- Robbins, T.W. (1996). Refining the taxonomy of memory. *Science*. **273**: 1353-1354.
- Robbins, T.W., Cador, M., Taylor, J.R. i Everitt, B.J. (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **13**: 155-162.
- Robbins, T.W., Everitt, B.J., Muir, J.L. i Harrison, A. (1992). Understanding the behavioural functions of neurochemically defined arousal systems. *Ibro News*. **20(3)**: 7-7.
- Roberts, V. (1991). NGC-Evoked nociceptive behaviors: II. Effects of midbrain and thalamus lesions. *Physiology and Behavior*. **51**: 73-80.
- Royce, G.J. (1983). Cortical neurons with collateral projections to both the caudate nucleus and the centromedian-parafascicular thalamic complex: A fluorescent retrograde double labeling study in the cat. *Experimental Brain Research*. **50**: 157-165.
- Royce, G.J., Bromley, S. i Gracco, C. (1991). Subcortical projections to the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*. **306(1)**: 129-155.

- Royce, G.J., i Mourey, R.J. (1985). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei: An autoradiographic investigation in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*. **235**: 277-300.
- Sadikot, A.F., Parent, A. i François, C. (1990). The centre médian and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor and associative-limbic striatal territories in the squirrel monkey. *Brain Research*. **510**: 161-165.
- Sadikot, A.F., Parent, A. i François, C. (1992a). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections. *The Journal of Comparative Neurology*. **315**: 137-159.
- Sadikot, A.F., Parent, A., Smith, Y. i Bolam, J.P. (1992b). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *The Journal of Comparative Neurology*. **320(2)**: 228-242.
- Sakata, S., Shima, F., Kato, M. i Fukui, M. (1988). Effects of thalamic parafascicular stimulation on the periaqueductal gray and adjacent reticular formation neurons. A possible contribution to pain control mechanisms. *Brain Research*. **451**: 85-96.
- Sakata, S., Shima, F., Kato, M. i Fukui, M. (1989). Dissociated mesencephalic responses to medial and ventral thalamic nuclei stimulation in rats. Relationship to analgesic mechanisms. *Journal of Neurosurgery*. **70(3)**: 446-453.
- Satoh, K. i Fibiger, H.C. (1986). Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: Efferent and afferent connections. *The Journal of Comparative Neurology*. **253**: 277-302.
- Savage, L.S., Sweet, A.J., Castillo, R. i Langlais, P.J. (1997). The effects of lesions to thalamic lateral internal medullary lamina and posterior nuclei on learning, memory and habituation in the rat. *Behavioural Brain Research*. **82**: 133-147.

- Scheibel, M.E. i Scheibel, A.B. (1967). Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex. *Brain Research*. **6**: 60-94.
- Segura-Torres, P., Capdevila-Ortís, 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
- Segura-Torres, P., Portell-Cortés, I. i Morgado-Bernal, I. (1991). Improvement of shuttle-box avoidance with post-training intracranial self-stimulation, in rats: A parametric study. *Behavioural Brain Research*. **42**: 161-167.
- Semba, K., Reiner, P.B. i Fibiger, H.C. (1990). Single cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus in the rat. *Neuroscience*. **38(3)**: 643-654.
- Shiroyama, T., Kayahara, T., Yasui, Y., Nomura, J. i Nakano, K. (1995). The vestibular nuclei of the rat project to the lateral part of the thalamic parafascicular nucleus (centromedian nucleus in primates). *Brain Research*. **704**: 130-134.
- Shyu, B.C., Kiritsy-Roy, J.A., Morrow, T.J. i Casey, K.L. (1992). Neurophysiological, pharmacological and behavioral evidence for medial thalamic mediation of cocaine-induced dopaminergic analgesia. *Brain Research*. **572**: 216-223.
- Sibidé, M. i Smith, Y. (1996). Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey. *The Journal of Comparative Neurology*. **365(3)**: 445-465.
- Sim, L.J. i Joseph, S.A. (1992). Serotonin and substance P afferents to parafascicular and central medial nuclei. *Peptides*. **13**: 171-176.
- Sim, L.J. i Joseph, S.A. (1993). Dorsal raphe nucleus efferents: Termination in peptidergic fields. *Peptides*. **14**: 75-83.

- Singer, W. (1994). A new job for the thalamus. *Nature*. **369**: 444-445.
- Smith, Y., Seguela, P. i Parent, A. (1987). Distribution of GABA-immunoreactive neurons in the thalamus of the squirrel monkey. *Neuroscience*. **22(2)**: 579-591.
- Sofroniew, M.V., Priestley, J.V., Consolazione, A., Eckenstein, F. i Cuello, A.C. (1985). Cholinergic projections from the midbrain and pons to the thalamus in the rat, identified by combined retrograde tracing and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Brain Research*. **329**: 213-223.
- Stepniowska, I., Preuss, T.M. i Kaas, J.H. (1994a). Architectonic subdivisions of the motor thalamus of owl monkeys: Nissl, acetylcholinesterase, and cytochrome oxidase patterns. *The Journal of Comparative Neurology*. **349**: 536-557.
- Stepniowska, I., Preuss, T.M. i Kaas, J.H. (1994b). Thalamic connections of the primary motor cortex (M1) of owl monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*. **349**: 558-582.
- Steriade, M. (1981). Mechanisms underlying cortical activation: Neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar nuclei. A. O. Pompeiano i C. Ajmone Marsan (Eds.), *Brain Mechanisms and Perceptual Awareness*, Raven Press, New York, pp. 327-377.
- Steriade, M. (1987). Thalamus. A. G. Adelman (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*, Birkhäuser, Basel, pp. 1204-1208.
- Steriade, M. (1996). Awakening the brain. *Nature*. **383**: 24-25.
- Steriade, M., Amzica, F. i Contreras, D. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *The Journal of Neuroscience*. **16(1)**: 392-417.
- Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F. i Timofeev, I. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *The Journal of Neuroscience*. **16(8)**: 2788-2808.

- Steriade, M., Curró Dossi, R., Paré, D. i Oakson, G. (1991). Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **88**: 4396-4400.
- Steriade, M., Datta, S., Paré, D., Oakson, G. i Curró Dossi, R. (1990). Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *The Journal of Neuroscience.* **10**(8): 2541-2559.
- Steriade, M. i Glenn, L.L. (1982). Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *Journal of Neurophysiology.* **48**(2): 352-371.
- Steriade, M. i Llinàs, R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological Reviews.* **68**(3): 649-742.
- Sugimoto, T., Hattori, T., Mizuno, N., Itoh, K. i Sato, M. (1983). Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *The Journal of Comparative Neurology.* **214**: 209-216.
- Sugimoto, T., Mizuno, N. i Itoh, K. (1981). An autoradiographic study on the terminal distribution of cerebellothalamic fibers in the cat. *Brain Research.* **215**: 29-47.
- Tanaka, J., Kariya, K., Ushigome, A., Matsuda, M. i Nomura, M. (1994). CCK activates excitatory ventral tegmental pathways to the posterior nucleus accumbens. *NeuroReport.* **5**: 2558-2560.
- Thompson, R. (1963). Thalamic structures critical for retention of an avoidance conditioned response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology.* **56**(2): 261-267.
- Thompson, R., Crinella, F.M. i Yu, J. (1990a). *Brain Mechanisms in Problem Solving and Intelligence*, Plenum Press, New York.

- Thompson, R., Huestis, P.W., Crinella, F.M. i Yu, J. (1990b). Brain mechanisms underlying motor skill learning in the rat. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. **69(4)**: 191-197.
- Thompson, R., Kao, L. i Yang, S. (1981). Rapid forgetting of individual spatial reversal problems in rats with parafascicular lesions. *Behavioral and Neural Biology*. **33**: 1-16.
- Thornton, E.W. i Bradbury, G.E. (1989). Effort and stress influence the effect of lesion of the habenula complex in one-way active avoidance learning. *Physiology and Behavior*. **45**: 929-935.
- Thornton, E.W., Bradbury, G.E., Wickens, A.P., Mottram, D.R. i McClelland, R. (1990). Intra-habenular injection of 6-hydroxydopamine produces impaired acquisition of DRL operant behavior. *Behavioral and Neural Biology*. **53**: 291-297.
- Thornton, E.W. i Davies, C. (1991). A water-maze discrimination learning deficit in the rat following lesion of the habenula. *Physiology and Behavior*. **49**: 819-822.
- Thornton, E.W. i Evans, J.A.C. (1984). The effects of lesions of the habenular nucleus on lever press behaviour during a tandem operant schedule with contrasting response requirements. *Behavioural Brain Research*. **12**: 327-334.
- Thornton, E.W., Murray, M., Connors-Eckenrode, T. i Haun, F. (1994). Dissociation of behavioral changes in rats resulting from lesions of the habenula versus fasciculus retroflexus and their possible anatomical substrates. *Behavioral Neuroscience*. **108**: 1150-1162.
- Tömböl, T., Bentivoglio, M. i Macchi, G. (1990). Neuronal cell types in the intralaminar central lateral nucleus of the cat. *Experimental Brain Research*. **81**: 491-499.

- Torras-Garcia, M., Portell-Cortés, I., Costa-Miserachs, D. i Morgado-Bernal, I. (1997). Long-term memory modulation by posttraining epinephrine in rats: Differential effects depending on the basic learning capacity. *Behavioral Neuroscience*. **111**(2): 301-308.
- Tseng, G-F. i Royce, G.J. (1986). A Golgi ultrastructural analysis of the centromedian nucleus of the cat. *The Journal of Comparative Neurology*. **245**: 359-378.
- Ullán, J. (1985). Cortical topography of thalamic intralaminar nuclei. *Brain Research*. **328**: 333-340.
- Vachon, M.P. i Miliareisis, E. (1992). Dorsal diencephalic self-stimulation: A movable electrode mapping study. *Behavioral Neuroscience*. **106**(6): 981-991.
- Van Hoesen, G.W., McDougall, J.M. i Mitchell, J.C. (1969). Anatomical specificity of septal projections in active and passive avoidance behaviour in rats. *The Journal of Comparative Physiology and Psychology*. **68**: 80-89.
- Van Wimersma Greidanus, T.B., Bohus, B. i De Wied, D. (1974). Differential localization of the influence of lysine vasopressin and of ACTH 4-10 on avoidance behavior: A study in rats bearing lesions in the parafascicular nuclei. *Neuroendocrinology*. **14**: 280-288.
- Van Wimersma Greidanus, T.B., Bohus, B. i De Wied, D. (1975). CNS sites of action of ACTH, MSH and vasopressin in relation to avoidance behavior. A W.E. Stumpf i L.D. Grant (Eds.), *Anatomical Neuroendocrinology*, S. Karger, Basel, pp. 284-289.
- Veenman, C.L., Karle, R.J., Anderson, K.D. i Reiner, A. (1995). Thalamostriatal projection neurons in birds utilize LANT6 and neurotensin: A light and electron microscopic double-labeling study. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. **9**: 1-16.
- Velayos, J.L., Ojeda, P. i Picó, J.M. (1989). Organización de las proyecciones de la corteza del surco cruciatus a los núcleos centromediano y parafascicular en el gato. *Revista Española de Fisiología*. **45**: 151-160.

- Vives, F., Gayoso, M., Osorio, C. i Mora, F. (1983). Afferent pathways to points of self-stimulation in the medial prefrontal cortex of the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique. *Behavioural Brain Research*. **8**: 23-32.
- Watson, R.T., Miller, B.D. i Heilman, K.M. (1978). Non-sensory neglect. *Annual Neurology*. **3**: 505-508.
- Watson, R.T., Valenstein, E. i Heilman, K.M. (1981). Thalamic neglect: Possible role of the medial thalamus and nucleus reticularis in behavior. *Archives of Neurology*. **38**: 501-506.
- Westfall, T.C., Grant, H., Naes, L. i Meldrum, M. (1983). The effect of opioid drugs on the release of dopamine and 5-hydroxytryptamine from rat striatum following activation of nicotinic cholinergic receptors. *European Journal of Pharmacology*. **92**: 35-42.
- Wilburn, M.W. i Kesner, R.P. (1972). Differential amnesic effects produced by electrical stimulation of the caudate nucleus and nonspecific thalamic system. *Experimental Neurology*. **34**: 45-50.
- Wilcox, K.S., Christoph, G.R., Double, B.A. i Leonzio, R.J. (1986). Kainate and electrolytic lesions of the lateral habenula: Effect on avoidance responses. *Physiology and Behavior*. **36**: 413-41.
- Wilson, J.R., Mitchell, J.C. i Van Hoesen, G.W. (1972). Epithalamic and ventral tegmental contributions to avoidance behavior in rats. *Journal of Comparative Psychology*. **78**: 442-449.
- Woolf, N.J. i Butcher, L.L. (1986). Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain Research Bulletin*. **16**: 603-637.
- Yamasaki, D.S.G. i Krauthamer, G.M. (1990). Somatosensory neurons, projecting from the superior colliculus to the intralaminar thalamus in the rat. *Brain Research*. **523**: 188-194.

- Yasui, Y., Nakano, K. i Mizuno, N. (1992). Descending projections from the subparafascicular thalamic nucleus to the lower brain stem in the rat. *Experimental Brain Research*. **90**: 508-518.
- Young, R.F., Jacques, D.S., Rand, R.W., Copcutt, B.C., Vermeulen, S.S. i Posewitz, A.E. (1995). Technique of stereotactic medial thalamotomy with the Leksell Gamma Knife for treatment of chronic pain. *Neurological Research*. **17**: 59-65.
- Zacharko, R.M., Kasian, M., Irwin, J., Zalzman, S., LaLonde, G., MacNeil, G. i Anisman, H. (1990). Behavioral characterization of intracranial self-stimulation from mesolimbic, mesocortical, nigrostriatal, hypothalamic and extra-hypothalamic sites in the non-inbred CD-1 mouse strain. *Behavioural Brain Research*. **36**: 251-281.
- Zhang, R.X., Mi, Z.P., Xie, Y.F. i Qiao, J.T. (1992). Serotonergic, noradrenergic and galaninergic projections to the nucleus parafascicularis. *NeuroReport*. **3**: 135-138.
- Zhang, Z.H., Xie, Y.F. i Qiao, J.T. (1991). Effects of stimulation of superior colliculus on nociceptive unit discharges in parafascicular neurons and nocifensive reflex of hind limb in rat. *Brain Research*. **542**: 248-253.

VII. ANNEXES

ARTICLE 1

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
35	2	4	6	8	8	7
67	1	2	2	4	4	6
70	6	5	1	4	0	0
73	0	2	1	1	0	6

Taula 1. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup ANTERIOR-ICS ($n=4$).

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
15	2	2	5	1	0	4
36	0	2	3	2	2	2
42	2	4	9	8	7	5
45	5	6	5	7	5	5
48	1	3	2	5	7	6
49	2	0	0	0	0	1
59	3	2	2	0	1	4
61	1	0	0	1	3	3
69	1	0	1	3	1	1

Taula 2. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup CENTRAL-ICS ($n=9$).

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
55	5	7	9	7	10	9
63	3	7	8	9	9	9
64	2	9	5	6	9	10
71	1	3	6	6	7	6
74	0	6	9	5	5	9

Taula 3. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup POSTERIOR-ICS (n=5).

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
1	2	4	2	3	3	9
3	1	1	2	5	3	7
7	0	0	2	2	2	4
16	3	2	9	7	8	8
20	2	6	7	8	3	7
21	0	1	2	1	1	2
22	2	7	9	8	9	9
23	1	3	7	7	3	4
24	1	1	7	6	6	7
25	1	4	2	5	3	6

Taula 4. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup SHAM (n=10).

ARTICLE 2

Experiment 1

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
78	0	1	0	2	0	1
81	0	0	0	0	0	0
86	2	4	3	1	4	1
89	1	3	1	7	6	8
91	3	7	7	6	6	9
96	0	1	4	3	2	6
107	3	6	6	8	9	9

Taula 5. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup CENTRAL-PF ($n=7$). de l'Experiment 1.

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
80	1	4	5	7	6	8
95	5	5	9	4	8	5
97	4	5	7	8	7	7
99	2	4	2	6	10	5
103	5	4	7	7	9	8
106	1	6	7	8	7	8
109	4	2	6	7	7	8
112	6	7	6	8	5	4
113	1	1	6	7	8	8

Taula 6. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup POSTERIOR-PF ($n=9$) de l'Experiment 1.

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
77	0	1	2	2	3	7
84	1	4	7	7	5	8
85	1	1	2	6	8	9
90	2	6	6	4	10	9
98	4	5	7	6	7	5
100	2	4	1	0	1	5
104	5	2	7	3	6	9

Taula 7. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup CONTROL ($n=7$) de l'Experiment 1.

Experiment 2

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
71	1	3	2	5	5	4
109	0	0	1	0	1	3
112	1	1	2	5	6	2
125	0	0	2	2	0	0
126	0	0	0	0	0	1
133	0	0	1	0	4	2
135	0	0	3	1	5	4
136	0	1	3	5	3	1
137	1	0	3	3	1	3

Taula 8. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup MEDIAL-PF ($n=9$) de l'Experiment 2.

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
21	0	1	1	3	1	2
55	4	8	8	9	7	9
62	2	4	9	8	7	5
65	1	2	2	2	5	2
67	1	0	0	0	1	0
84	1	2	0	2	2	0
90	1	0	1	0	0	0
110	1	1	0	0	0	0
116	0	0	0	0	0	0
118	1	0	1	0	0	1
123	0	0	0	0	0	0
127	3	6	5	1	3	0

Taula 9. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup LATERAL-PF ($n=12$) de l'Experiment 2.

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
6	3	5	7	3	6	10
32	1	0	0	2	4	2
43	2	2	4	7	7	8
44	5	8	7	6	5	6
46	3	2	4	6	1	6
49	4	5	1	4	3	7
53	0	5	6	5	4	6
70	8	5	9	9	9	9
74	1	1	5	7	4	8
87	8	5	7	5	6	7
108	1	3	3	5	3	4

Taula 10. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup POSTERIOR-PF ($n=11$) de l'Experiment 2.

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
20	0	3	6	5	9	3
30	4	6	2	6	7	4
35	3	8	9	8	9	8
40	0	1	3	4	0	0
41	5	3	4	3	8	7
50	1	1	1	2	7	8
51	1	2	7	8	6	9
54	2	8	9	7	8	8
63	0	1	0	1	3	0
76	0	4	4	2	0	2
85	0	0	3	2	2	0
89	0	3	0	4	0	3
91	1	2	1	2	1	1
93	1	7	5	8	6	9
113	0	0	0	1	0	2
119	0	1	5	2	1	2
122	2	7	9	7	9	9
129	1	1	2	1	4	4

Taula 11. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup CONTROL ($n=18$) de l'Experiment 2.

ARTICLE 3

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
2	1	2	1	2	4	7
5	0	1	3	6	6	3
10	1	6	7	4	4	7
21	1	0	1	4	3	2
27	2	2	3	2	1	4
31	1	5	3	4	4	5
38	1	7	5	8	7	9
44	1	3	6	5	7	7
47	1	6	4	6	7	7
52	3	3	2	3	5	8
56	2	4	4	2	3	3

Taula 12. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup LESIÓ (n=11).

Biblioteca G

Edifici 1

Subjecte	Sessió 1	Sessió 2	Sessió 3	Sessió 4	Sessió 5	RLT
1	0	2	1	3	4	1
8	1	2	5	5	8	8
9	5	2	4	9	8	7
16	0	4	4	7	9	9
24	0	0	3	5	7	7
26	0	1	2	3	1	1
32	0	2	2	7	7	6
40	1	0	0	0	3	4
43	0	1	1	1	2	5
50	1	1	3	3	3	4

Taula 13. Puntuacions directes del nombre de respostes d'evitació en cada sessió d'adquisició i de retenció a llarg termini (RLT) de l'aprenentatge de cada subjecte experimental del grup SHAM (n=10).