

**MODELOS NEUROBIOLÓGICOS NO ESTUDO DOS PROCESSOS DE APRENDIZAGEM:  
EFEITOS DE LESÕES EXTENSAS DO TELENCEFALO**

Carlos Tomaz, Maria Cristina F. de Faria,  
Clarice T. Okada e Jorge L. Castreghini.

*Laboratório de Psicobiologia, Fac. Filosofia, Ciências  
e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.  
14049 - Ribeirão Preto/SP.*

**RESUMO**

Experimentos foram conduzidos para investigar se a aprendizagem de uma resposta de esquiva inibitória e fuga por natação é possível em ratos com lesões telencefálicas do prosencéfalo. Dois experimentos demonstram que aprendizagem de esquiva inibitória (usando a tarefa de esquiva numa tentativa do tipo "up-hill") é ainda possível depois da remoção de todas as estruturas do prosencéfalo com exceção do hipotálamo. Um terceiro estudo usando esta preparação demonstrou que esta resposta de esquiva condicionada poderia ser eliminada como consequência da sua punição. Adicionalmente, quando a resposta de esquiva condicionada foi estabelecida antes da ablação, a evocação desta resposta subsistiu à lesão. Numa série de experimentos adicionais foi demonstrado que ratos uni ou bilateralmente descorticados, são capazes de aprender uma tarefa de fuga por natação subindo uma plataforma. O mesmo foi observado em ratos unilateralmente destelencefalados. Ratos bilateralmente destelencefalados, entretanto, não demonstraram esta habilidade.

Unitermos: aprendizagem, ablação do prosencéfalo, esquiva, fuga, ratos.

**ABSTRACT**

**Neurobiologic models for the study of learning processes:  
Effects of extensive telencephalic lesions**

C. Tomaz et al.

Experiments were undertaken to investigate whether learning of an inhibitory avoidance response and swim escape learning is possible in rats with telencephalic forebrain lesions. Two experiments provided evidence that inhibitory avoidance learning (using the single-trial up-hill avoidance task) is still possible after removal of all the forebrain structures except the hypothalamus. A third study using this preparation showed that this conditioned avoidance response can be eliminated as a consequence of punishment. Additionally, when the conditioned avoidance response was established prior to ablation, recall of this response survived the lesion. In a further set of experiments it has been shown that hemi- or bilaterally decorticated rats are able to learn a swim escape task by climbing a platform. The same was observed for hemidetelencephalated rats. Totally detelencephalated rats, however, failed to show this ability. Key words: learning, forebrain ablation, avoidance, escape, rat.

As últimas décadas têm sido marcadas por um avanço no estudo dos fenômenos subjacentes à neurobiologia da aprendizagem. Este progresso tem levado a um certo otimismo de que, num futuro não muito distante, nós conheceremos alguns dos mecanismos biológicos chaves envolvidos nos processos de aprendizagem e memória.

Estudos sobre a neurobiologia da aprendizagem e memória, têm sido feitos em dois níveis. Um deles é caracterizado pelo uso de técnicas eletrofisiológicas, de lesão e outras a fim de identificar os circuitos neurais envolvidos na aprendizagem e memória. O outro nível envolve a identificação dos substratos neuroquímicos da aprendizagem e memória nesses circuitos.

Atenção sobre simples preparações neurais e simples formas de aprendizagem tem sido importante para o avanço da neurobiologia. O fato de se estudarem esses processos num nível celular deriva em parte do conhecimento de que todos os animais possuem uma capacidade para exibirem formas elementares de aprendizagem. Até mesmo alguns processos de aprendizagem que foram primeiro descritos em mamíferos-habituação, sensibilização, condicionamento clássico e operante, por exemplo- têm sido também descritos de forma similar em moluscos e outros invertebrados (Kandel et al., 1986). Isto sugere que os meca-

---

A preparação deste artigo foi financiada em parte com auxílios da FAPESP nº 86/2443-3 e CNPq nºs 40.7897-86 e 300364/86 - PH-FV. C.T. Okada e M.C.F. de Faria são bolsistas da FAPESP, processos nºs 86/3406-9 e 86.3407-5, respectivamente. J.L. Castreghini é bolsista do CNPq, processo nº 370548/87. Correspondência: Dr. Carlos Tomaz, para o endereço acima citado.

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

nismos celulares para essas formas de aprendizagem são similares através da filogenia. É claro que muitos processos de aprendizagem não são simples e envolvem muito mais que habituação, sensitização e associação entre estímulos que podem ser estudadas a um nível sináptico. Um processo de aprendizagem envolve freqüentemente interações complexas através de sistemas sensoriais, perceptuais, motores e motivacionais. A limitação da abordagem celular ou molecular no estudo da aprendizagem está no fato de que ela se restringe a um desses componentes de cada vez. Assim sendo, poderia parecer reducionista o estudo da aprendizagem, nos seus aspectos celulares, em animais com sistemas nervosos simples. Por outro lado, uma abordagem desta natureza nos permite estudar as possíveis relações existentes entre as várias formas de aprendizagem e memória, no que diz respeito aos seus mecanismos celulares e moleculares.

Talvez uma das compreensivas demonstrações dessa abordagem sejam os estudos realizados por Kandel e colaboradores ao utilizarem uma resposta de defesa de um caracol marinho (*Aplysia californica*); pela primeira vez ficou demonstrado que o processo de aprendizagem produz como consequência uma mudança funcional em células nervosas específicas e suas interconexões. Kandel e colaboradores têm mapeado de forma detalhada os mecanismos biofísicos e bioquímicos que servem de base para as alterações celulares responsáveis pela aprendizagem; têm também demonstrado que os mecanismos para as 3 formas básicas de aprendizagem - habituação, sensitização e condicionamento clássico - estão ligados entre si e, em cada caso, envolvem a regulação da liberação de neurotransmissores através da alteração no influxo de  $Ca^{++}$ . Além disso, duas dessas formas de aprendizagem - sensitização e condicionamento clássico - envolvem a fosforilação de proteína de forma dependente do AMP-cíclico (Kandel *et al.*, 1986).

Com relação à abordagem que tenta identificar os circuitos e estruturas neurais envolvidos nos processos de aprendizagem e memória, estudos seriais e sistemáticos com lesões indicam que o neocórtex não é uma estrutura crítica envolvida nestes processos. Assim sendo, ablação bilateral do córtex de coelhos (Oakley e Russel, 1972) e gatos (Norman *et al.*, 1974), antes do condicionamento, não prejudica a aquisição de uma resposta condicionada do tipo "pisar de olho" (nictitating membrane response). Algumas vezes pode até melhorar a aprendizagem reversa de discriminação (Oakley e Russel, 1972). A descorticação de coelhos após a aprendizagem com o córtex intacto

não interfere com a retenção da resposta aprendida (Oakley e Russel, 1977). Isto leva a supor que este tipo de aprendizagem é um fenômeno subcortical no cérebro intacto de mamíferos. É interessante notar que animais treinados num estado hemi-descorticado, a remoção posterior do tecido cortical remanescente aboliu a resposta condicionada (Oakley e Russel, 1977). A metade de um córtex parece ser pior que a ausência total. Não há ainda uma explicação satisfatória para esses dados. É possível que a presença de estruturas homólogas em um dos hemisférios cerebrais impeça áreas subcorticais e/ou subtalencefálicas intactas de assumirem de alguma forma as funções anteriormente exercidas pelo tecido abolido.

Através da exclusão sistemática de estruturas e conexões, cerebrais não-essenciais, tentou-se isolar as estruturas críticas que suportam os mecanismos de aprendizagem e memória (Tomaz, 1987). Tem sido investigado o fenômeno de aprendizagem de esquiva inibitória utilizando-se o processo de ablação do tecido neural como intuito de localizar essas áreas. Uma vez delineadas essas áreas críticas, espera-se ter uma base empírica mais apropriada para formular hipóteses mais específicas relativas à organização anatômica dos mecanismos de aprendizagem e memória.

Algumas objeções podem ser levantadas contra este tipo de estratégia de pesquisa. É razoável pensar que não existe nenhuma área crítica no cérebro responsável por aprendizagem de esquiva inibitória; que este tipo de condicionamento operante possa ser mediado por diversas áreas do cérebro de forma redundante. Esta é uma possibilidade que ainda está em aberto à investigação empírica. Uma outra objeção é a de que o funcionamento de um cérebro intacto é diferente de um cérebro lesado. Por exemplo, é possível que após uma lesão, o tecido cerebral remanescente assuma as funções do tecido lesado. Além disso, sabe-se que o cérebro se reorganiza após uma lesão, e que essa reorganização pode mediar a recuperação da função (Finger e Stein, 1982). A fim de evitar essa objeção, foi testado animais 24 horas após a lesão, assumindo o fato de que alguns dias são necessários para que ocorra uma substancial reorganização neural a nível central (Pritzel e Huston, 1983).

Nós temos estudado os efeitos de lesões massivas das estruturas talencefálicas do prosencéfalo na aprendizagem de esquiva inibitória em ratos (Huston e Tomaz, 1986; Tomaz e Huston, 1986). Considera-se a aprendizagem de esquiva inibitória em termos de aprendi-

### Aprendizagem com lesões do telencéfalo

zagem operante através do procedimento de "reforçamento negativo": onde o fato do animal não executar ativamente uma resposta de alta probabilidade (ou a execução de uma resposta operante que seja incompatível com esta resposta) é reforçada pela ausência de estimulação aversiva.

Numa primeira série de experimentos utilizamos a tarefa de esquiva inibitória do tipo "up-hill" (Huston e Tomaz, 1986). Este novo paradigma de esquiva com uma tentativa (one-trial) foi introduzido por Staðbli e Huston (1979) e se baseia na geotaxia negativa dos ratos. Isto é, se um animal é colocado com a cabeça apontando para a base de um plano inclinado, o animal dentro de 2 a 4 segundos gira o seu corpo e se locomove em direção à parte superior do plano-resposta "up-hill". Ratos aprendem a evitar essa resposta se um choque é aplicado à sua cauda contingente à apresentação da resposta. Para a série de experimentos descrita abaixo o critério utilizado como resposta "up-hill" foi uma mudança na posição do corpo de, no mínimo, 90° em qualquer direção rumo à parte superior da rampa (ver Fig. 1).

Uma descrição detalhada do equipamento utilizado para a aprendizagem de esquiva do tipo "up-hill" foi anteriormente feita (Huston et al., 1985), ele consiste de uma caixa de 50x50x35 cm inclinada num ângulo de 20° em relação à base de uma mesa onde é posta a caixa. O soalho da mesma é revestido por uma fina malha de cobre. O choque elétrico (1 mA por 1s) é liberado por um eletrodo bipolar na forma de anel preso à cauda do animal e conectado a um gerador de choques (Coulborn Instruments, modelo E13.16).

O procedimento geral de treino e teste foi o seguinte: primeiro conectava-se o eletrodo à cauda do animal e colocava-se o animal no centro da rampa com a cabeça voltada para a base. Durante a tentativa de linha de base/treino, nós medimos a latência para a apresentação da resposta de "up-hill". Os animais que passaram por uma tentativa de treino de esquiva receberam um choque na cauda contingente à apresentação da resposta de "up-hill". Os animais dos grupos controle receberam um choque na cauda não contingente à resposta de "up-hill" (o choque foi liberado imediatamente após a colocação do animal na rampa inclinada, antes que ele tivesse a oportunidade de apresentar a resposta "up-hill") ou não receberam choque. Imediatamente após, os animais foram removidos da caixa experimental, retirados os eletrodos da cauda, e transferidos para as respectivas gaiolas-viveiro. Essa tentativa da linha de base/treino foi seguida por

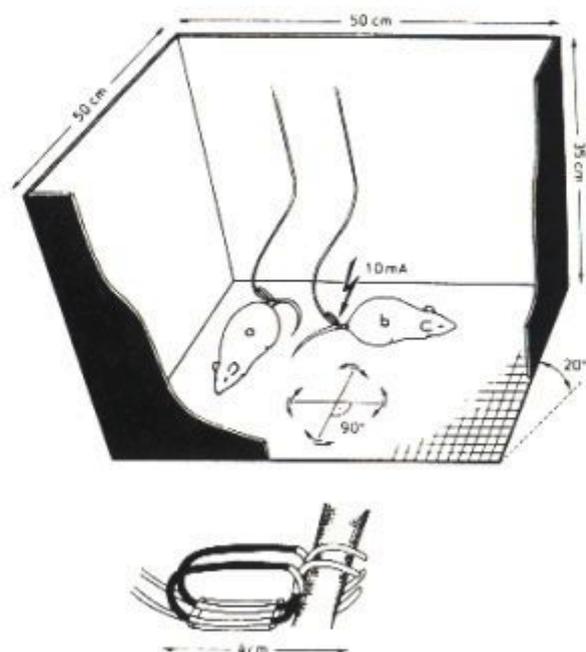


Fig. 1 - Caixa experimental para aprendizagem de esquiva "up-hill". Esta caixa fica inclinada num ângulo de  $20^{\circ}$  em relação a base de uma mesa. Quando o animal é colocado nesta caixa inclinada com o focinho voltado para a base (posição a) ele tende a girar o corpo e se locomover em direção a parte superior do plano. Após um giro de  $90^{\circ}$  em relação a posição inicial (posição b), o animal recebe um choque na cauda através de um eletrodo que está mostrado em destaque. Figura reproduzida de Huston et al. (1985).

uma de teste de retenção da aprendizagem onde a latência para a apresentação da resposta de "up-hill" foi novamente registrada.

Para todas as comparações estatísticas, nós usamos testes não-paramétricos. Para comparar as latências de linha de base e do teste de retenção dentro de cada grupo nós usamos uma modificação do teste U para amostras dependentes (Lam e Longnecker, 1983). O teste U para grandes amostras com uma distribuição estatística aproximadamente normal (Krauth, 1983) foi usado para comparar os efeitos dos tratamentos entre grupos. O nível de significância adotado foi  $\alpha = 0,05$ .

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

### Experimento I: Aprendizagem da Resposta de Esquiva "Up-Hill" após a Remoção do Telencéfalo.

No primeiro experimento desta série nós investigamos se a remoção das estruturas telencefálicas do prosencéfalo no rato poderia influenciar a capacidade de aprender a suprimir a resposta "up-hill" (Huston *et al.*, 1985).

A ablação das estruturas telencefálicas (incluindo córtex hipocampo, septo, amígdala e estriado) foi feita em um estágio e por aspiração. O treino foi iniciado 24h após a operação. A retenção da aprendizagem de esquiva inibitória foi testada 2h depois (para os animais destelencefalados) ou 24h depois (para os animais não operados).

Os resultados mostraram um aumento significativo na latência para apresentação da resposta "up-hill" durante o teste de retenção em comparação as condições de linha de base para os grupos que receberam choque contingente à apresentação da mesma ( $p < 0,001$ ; Fig.2). Tal diferença não foi observada para os grupos que receberam choque não-contingente ou não receberam choque durante a tentativa de treino.

Estes resultados indicam que ratos destelencefalados são ainda capazes de aprender uma resposta de esquiva inibitória do tipo "up-hill".

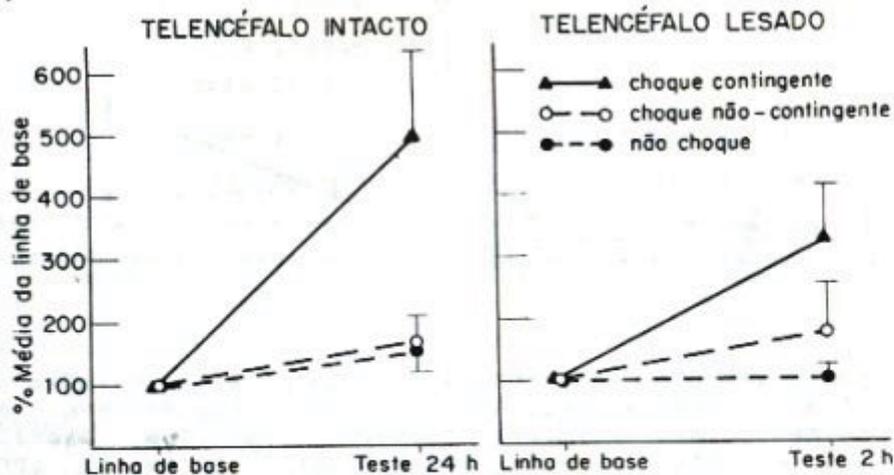


Fig. 2 - Latências para a apresentação da resposta "up-hill" em animais com o telencéfalo intacto (24 horas após a tentativa de treino/linha de base) e animais com o telencéfalo lesado (2 horas após). As tendências estão expressadas em termos da porcentagem média ( $\pm$  EPM) das latências da linha de base. Redesenhado a partir de Huston *et al.* (1985).

Experimentos II: Aprendizagem após a Ablação do Telencéfalo e Tálamo.

Examinou-se a possibilidade da aprendizagem de esquiva inibitória do tipo "up-hill" em ratos nos quais telencéfalo e o tálamo foram cirurgicamente removidos; isto é, o hipotálamo foi a única estrutura do prosencéfalo que permaneceu intacta (Huston *et al.*, 1985). Como no primeiro experimento, o treino foi feito 24 horas após a cirurgia. Retenção da aprendizagem foi medida 2 e 24h após o treino. Animais controle não receberam choque ou receberam choque não-contingente.

Os resultados obtidos demonstram que tanto para os animais lesados quanto para os não-lesados, o choque na cauda apresentado de forma contingente à resposta "up-hill" produziu um aumento significativo na latência da mesma quando os animais foram testados ( $p < 0.001$ ; Fig.3). O mesmo foi observado para o grupo que recebeu choque não-contingente quando testado 2h mas não 24h após o treino ( $p < 0.05$ ).

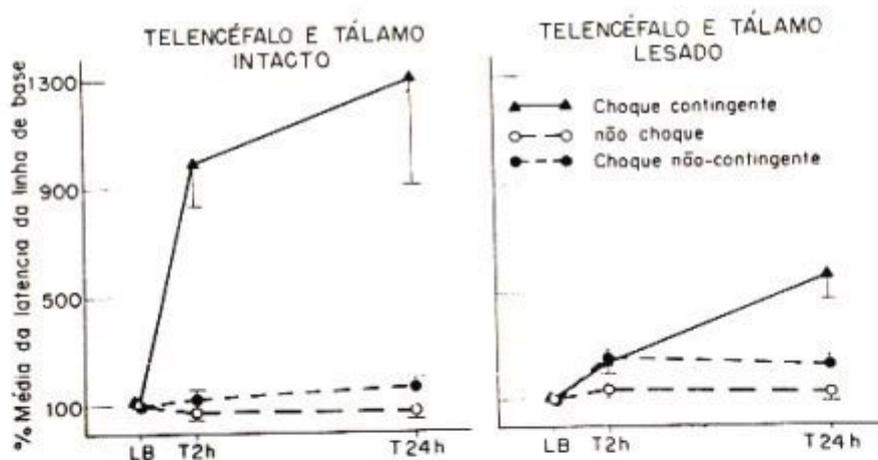


Fig. 3 - Latências para apresentação da resposta "up-hill" 2 e 24 horas após a tentativa de treino/linha de base em animais com o telencéfalo e tálamo lesados ou intactos. As latências estão expressadas em termos da porcentagem média ( $\pm$  EPM) das latências na linha de base. Redesenhado a partir de Huston *et al.* (1985).

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

### Experimento III: Aprendizagem Reversa da Resposta Condicionada de Esquiva Inibitória após Destelencefalação.

Examinou-se os efeitos da punição da resposta aprendida de esquiva "up-hill" após a remoção das estruturas telencefálicas. Ou seja, foi analisada a possibilidade de aprendizagem reversa em ratos destelencefalados (Huston *et al.*, 1986). Para tanto, ratos destelencefalados foram inicialmente treinados na tarefa de esquiva "up-hill". Depois da aprendizagem de esquiva, um grupo de animais foi testado no esquema de aprendizagem reversa em que eles receberam um choque na cauda contingente à não-performance da resposta "up-hill". Treino e teste foram conduzidos em 2 fases. Na fase I (aprendizagem de esquiva "up-hill"), durante a tentativa de treino os animais dos grupos I, II e III receberam um choque contingente à apresentação da resposta "up-hill". Os animais do grupo IV passaram pelo procedimento de choque não-contingente. Duas horas após essa tentativa de treino foi medida a retenção da aprendizagem. Fase II (aprendizagem reversa): 15 min após o teste de retenção da fase I, os animais do grupo I foram submetidos ao treino de aprendizagem reversa, onde eles foram punidos pela performance da resposta de esquiva "up-hill" aprendida originalmente. Isto é, eles recebiam um choque na cauda caso não apresentassem a resposta "up-hill" dentro de 5 s. Os animais dos grupos II e IV receberam na tentativa de treino desta fase um outro choque contingente à resposta "up-hill". Os animais do grupo III não receberam choque nesta fase. A retenção para este segundo treino foi medida 2h depois.

A figura 4 sumariza os resultados. No teste de retenção para a fase I os resultados mostram que os grupos que receberam choque contingente à apresentação da resposta "up-hill" (I, II e III) exibiram latências significativamente maiores que os animais do grupo IV, que haviam recebido choque não-contingente durante a fase de treino ( $p < 0,01$ ). Isso indica que os animais dos grupos I, II e III aprenderam a resposta de esquiva "up-hill", o que confirma os achados dos experimentos I e II.

A comparação das latências do teste de retenção entre as fases I e II mostra que os animais do grupo IV que receberam um choque-contingente no treino da fase II, apresentaram um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) na latência para a apresentação da reação "up-hill". Os animais do grupo I, que tiveram a resposta de esquiva punida durante o treino da fase II, apresentaram uma diminuição na latência da

fase I para a fase II ( $p < 0.01$ ).

Entretanto, o grupo III, que não recebeu nenhum choque durante o treino da fase II, também apresentou uma diminuição significativa da latência comparado com os resultados da fase I ( $p < 0.05$ ). Mas quando comparado com o grupo III, as latências dos animais no grupo I foram menores no teste da fase II. Essa diferença entre os grupos I e III sugere que a diminuição da latência no grupo I, que foi punido pela não performance da resposta "up-hill", foi devida à aprendizagem reversa, isto é, como um efeito da punição sobre a aprendizagem da não performance da resposta "up-hill".

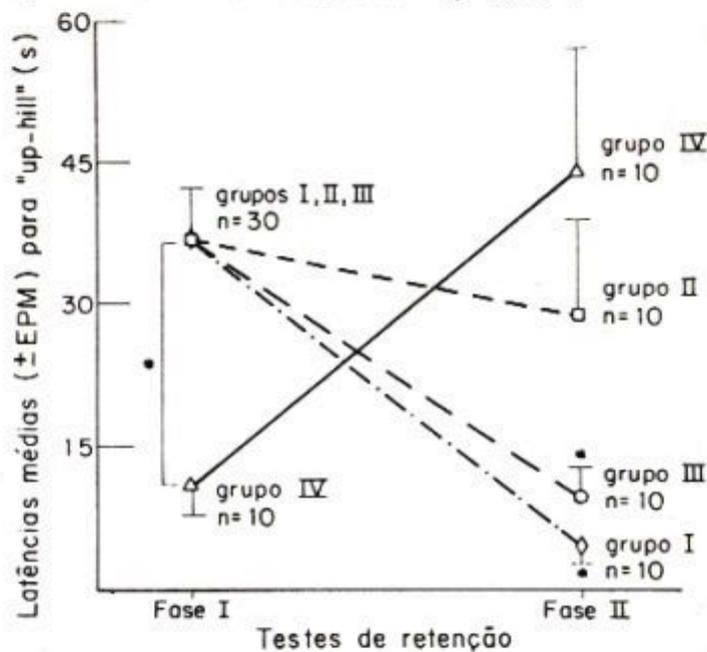


Fig. 4 - Latências média (em segundos) para apresentação da resposta "up-hill" durante o teste de retenção nas fases I e II. Redesenhado a partir de Huston *et al.* (1986).

Experimento IV: Transferência da Resposta Condicionada de Esquiva do Estado Intacto para o Estado Descerebrado.

Os resultados anteriores mostram que o condicionamento de esquiva inibitória é possível em ratos após a remoção cirúrgica do telencéfalo e do tálamo. Apesar desses dados indicarem a existência de um mecanismo de aprendizagem associativa a nível subcortical e/ou subtelencefálico, argumenta-se que quando o cérebro está intacto as estruturas cerebrais telencefálicas são usadas para a aprendizagem e armazenamento das informações e que, na ausência dessas estruturas, outras áreas intactas do cérebro de alguma forma assumem as funções

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

do tecido removido. Deste modo, permanecia a hipótese de que a aquisição e armazenamento da resposta de esquiva "up-hill" também ocorreria a um nível subtelencefálico em animais com o cérebro intacto por ocasião da aprendizagem.

Para esclarecer essa questão, Tomaz e Huston (1986) examinaram se a resposta de esquiva "up-hill", adquirida com o cérebro intacto, poderia ser ainda exibida após a remoção de todas as estruturas prosencefálicas, com exceção do hipotálamo. Assim sendo, ratos foram treinados na tarefa de "up-hill" e, 8 horas após o treino, o prosencefalo (com exceção do hipotálamo) foi bilateralmente removido. Um grupo que foi posteriormente lesado e outro que passou por um procedimento de lesão fictícia, receberam durante a tentativa de treino um choque contingente à resposta "up-hill". Dois outros grupos controle receberam choque não-contingente ou não receberam choque. Vinte e quatro horas após a cirurgia foi testada a retenção da aprendizagem de esquiva inibitória.

A figura 5 apresenta os resultados do experimento acima. Observou-se um aumento significativo da tentativa de linha de base/treino para o teste nas latências para apresentação da resposta "up-hill" nos grupos que receberam choque contingente - ( $p < 0,001$ ). O mesmo foi observado para os grupos que receberam choque não-contingente, tanto dos animais lesados quanto dos animais que passaram por um procedimento de lesão fictícia ( $p < 0,05$ ). Entretanto os grupos que receberam choque contingente apresentaram latências significativamente maiores que os grupos com choque não contingente ( $p < 0,05$ ). Desse modo, podemos interpretar o aumento nas latências de "up-hill" em termos de aprendizagem de esquiva nos grupos que receberam choque contingente. Assim, tanto o grupo descerebrado quanto o grupo de lesão fictícia, apresentaram uma retenção significativa da resposta de esquiva inibitória, isto é, a resposta de esquiva apresentada não desapareceu quando se passou do estado cérebro-intacto para o estado descerebrado. Esse resultado indica que pelo menos parte do armazenamento para este tipo particular de esquiva ocorre a um nível abaixo do tálamo em ratos com cérebro intacto.

Mais recentemente, passamos a investigar se a capacidade de aprendizagem observada após lesões massivas poderia ser estendida para outros tipos de tarefas. Isto é, nós investigamos se essa capacidade se restringe a um tipo particular de tarefa-esquiva inibitória do tipo "up-hill" - ou se pode ser generalizada para outras ta-

refas sob outras contingências experimentais.

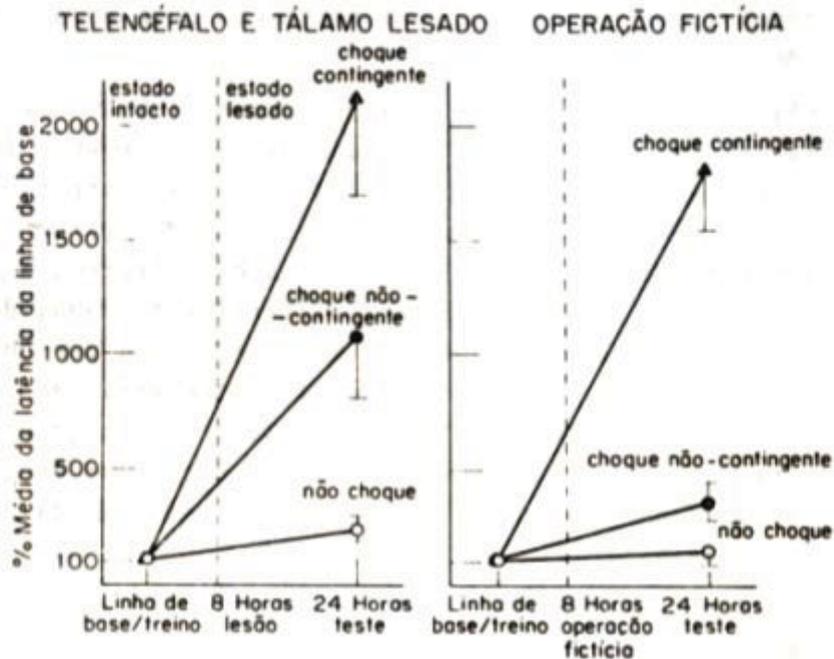


Fig. 5 - Latências para apresentação da resposta "up-hill" em animais com o telencéfalo e tálamo lesados ou operados ficticiamente. As latências estão expressadas em termos da porcentagem média ( $\pm$  EPM) das latências da linha de base. Redesenhado a partir de Tomaz e Huston (1986).

Nos últimos anos, estudos sobre os mecanismos neurais relacionados à aprendizagem espacial têm-se concentrado sobre o sistema hipocampal. Isto é devido, em parte, à teoria desenvolvida por O'Keefe e Nadel (1978) de que o hipocampo se constitui numa representação neural do mapa cognitivo (ou espacial) dos animais. Esses autores propõem que a integridade do hipocampo talvez seja essencial para a localização espacial através de um mapeamento do mundo exterior baseado na integração de pistas distais, enquanto que a localização espacial que se utiliza de pontos de referência no ambiente poderia estar subordinada a outros sistemas neurais. A partir desta teoria, Morris (1981, 1984) desenvolveu um modelo de tarefa de natação num tanque de água onde ratos podem fugir da água subindo numa plataforma visível ou escondida sob o nível da mesma. Numa versão dessa tarefa a plataforma estava abaixo do nível da água e numa posição constante, mas sem pistas externas sobre a sua localização. Na outra versão, a plataforma estava acima do nível da água e visível, onde a pista para atingir o objetivo é a própria plataforma. Sabe-se que

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

lesões no hipocampo impedem a aprendizagem dessa tarefa quando a plataforma não está visível, enquanto que na outra versão a aprendizagem não é afetada (Morris *et al.*, 1982; Sutherland *et al.*, 1983). Esse modelo tem uma grande vantagem porque é facilmente executado por ratos, não requer privação alimentar para reforçamento, e exige uma resposta motora, que tanto ratos normais como lesados são capazes de executar facilmente.

Estudando a participação do neocórtex na aprendizagem de fuga por natação em ratos, Whishaw e Kolb (1984) demonstraram que a integridade dessa estrutura não é essencial para este tipo de aprendizagem espacial quando a plataforma estava acima do nível da água. Isso indica que existem estruturas críticas e que elas devem necessariamente estar localizadas a um nível subcortical. Assim, procurou-se estudar a participação das estruturas telencefálicas e suas conexões na aprendizagem de fuga por natação em ratos com ablação cirúrgica dessas estruturas, antes ou depois do treino.

Para o treino e teste desse tipo de habilidade espacial, foi utilizada uma versão modificada do tanque de Morris (1984). Utilizou-se um tanque circular de acrílico com 57 cm de diâmetro com lâmina d'água de 25cm, que foi tornada opaca pela adição de leite, a uma temperatura de aproximadamente 25°C. Uma plataforma de madeira de 12cm de diâmetro por 26 cm de altura, fixada a uma distância de 6cm de borda do tanque, servia como meio de fuga.

Procedimento de treino e teste: 24 horas antes ou depois da cirurgia os sujeitos foram submetidos a um treino que consistia em colocar o animal na água, com o focinho voltado para a parede do tanque, no extremo oposto ao da plataforma, e media-se o tempo desde a colocação do animal no tanque até o momento em que ele subia à plataforma com as quatro patas (resposta de fuga). Vinte e quatro horas após esse treino, era realizado um teste de retenção da aprendizagem nas mesmas condições. Um tempo limite de 5 minutos foi estabelecido às tentativas de treino e teste. Experimentos piloto demonstraram que ratos uni ou bilateralmente destelencefalados são ainda capazes de apresentar resposta de natação, o que sugere que as estruturas telencefálicas do prosencéfalo não estão criticamente envolvidas na coordenação motora responsável por esse comportamento.

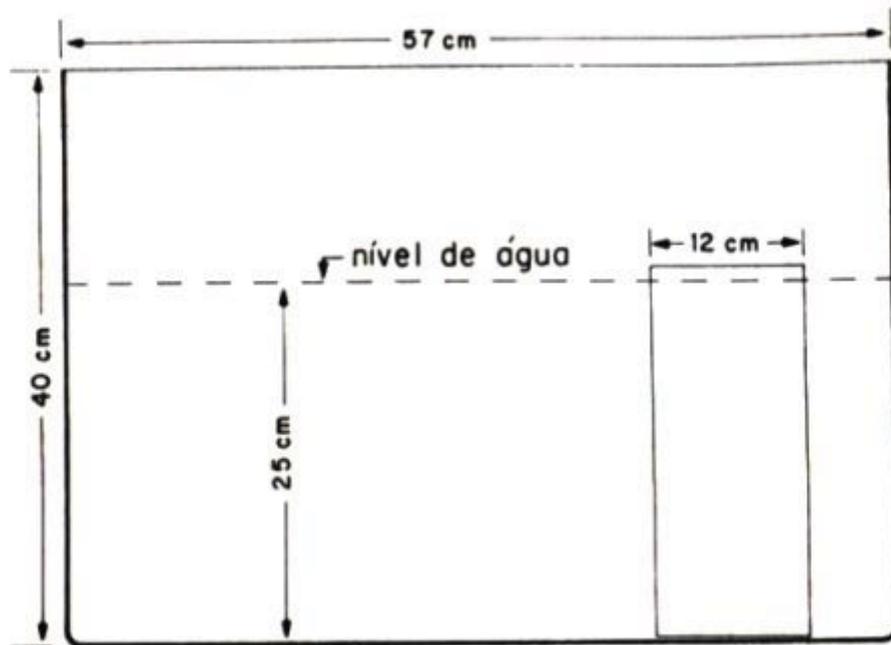


Fig. 6 - Versão modificada do tanque de Morris (1984) utilizado para aprendizagem de fuga por natação.

#### Experimento V: Aprendizagem de Fuga por Natação em Ratos Hemidestelencefalados

No primeiro experimento desta série foram investigados os efeitos da remoção cirúrgica das estruturas telencefálicas (córtex, hipocampo, septo, amígdala e estriado), de um dos hemisférios cerebrais, sobre a capacidade de aprendizagem de fuga por natação. A ablação dessas estruturas foi feita em um estágio e por aspiração.

Vinte e quatro horas após a remoção cirúrgica das estruturas telencefálicas de um hemisfério, ratos foram submetidos a um treino, conforme procedimento descrito anteriormente. Ratos controle passaram por um procedimento de lesão fictícia. A retenção da aprendizagem de fuga foi testada 24 horas após o treino (Tomaz et al., 1987).

Comparações das latências entre o treino e o teste mostram que, independentemente do hemisfério lesado, houve uma diminuição estatisticamente significativa da latência da resposta de fuga, da sessão de treino para a de teste (Tabela 1). Esses resultados indicam

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

que ratos hemidestelencefalados são ainda capazes de aprender uma resposta de fuga numa tentativa, por natação, da mesma forma que ratos não lesados. Isso sugere que a integridade das estruturas telencefálicas de um dos hemisférios cerebrais é suficiente para mediar a aprendizagem de uma resposta dessa natureza.

TABELA I

Latência média ( $\pm$  EPM) das respostas de fuga por natação apresentadas pelos animais hemidestelencefalados e lesados ficticiamente durante o treino e teste. O treino foi realizado 24 horas após a cirurgia e o teste de retenção da aprendizagem 24 horas depois do treino.

GRUPO	N	LATÊNCIA (Segundos)	
		TREINO	TESTE
Hemisfério Direito	8	20,14 ( $\pm$ 8,3)	8,85 ( $\pm$ 2,8)*
Hemisfério Esquerdo	6	38,51 ( $\pm$ 19,6)	15,06 ( $\pm$ 6,9)*
Controle	9	31,5 ( $\pm$ 12,7)	7,04 ( $\pm$ 3,1)*

\*  $p < 0,05$ ; Teste U.

### Experimento VI: Teste de Aprendizagem de Fuga por Natação em Ratos Destelencefalados

Foi investigada, a seguir, a possibilidade de haver aprendizagem de fuga por natação em ratos cujas estruturas telencefálicas do prosencéfalo foram bilateralmente removidas. A sessão de treino, como no primeiro experimento, foi realizada 24 horas após a cirurgia e o teste 24 horas após o treino.

Os resultados mostraram que a latência média observada nos 8 sujeitos testados foi de 261,68 segundos ( $\pm$  93,4), no treino, e de 257,89 segundos ( $\pm$  70,1) no teste. Essa diferença não é estatisticamente significativa, o que sugere que ratos bilateralmente destelencefalados não são capazes de aprender uma tarefa de fuga por natação, nas

presentes condições experimentais.

Esses resultados sugerem que a integridade das estruturas telencefálicas de pelo menos um dos hemisférios cerebrais é essencial para esse tipo de aprendizagem.

#### Experimento VII: Transferência da Aprendizagem de Fuga do Estado Intacto para o Estado Hemidestelencefalado

O Experimento V demonstrou que a aprendizagem de fuga por natação era ainda possível em ratos após a remoção cirúrgica do telencéfalo num dos hemisférios cerebrais. Entretanto não se sabia se o armazenamento das informações era possível em apenas um dos hemisférios. Com efeito, foi investigado se a resposta de fuga por natação adquirida com o cérebro intacto, poderia ser ainda exibida após a remoção das estruturas telencefálicas de um dos hemisférios cerebrais. Assim, ratos foram treinados na tarefa de fuga por natação, e 24 horas após o treino, o telencéfalo de um dos hemisférios foi cirurgicamente removido. Um grupo controle passou por um procedimento de lesão fictícia. Após 24 horas da cirurgia foi testada a retenção da aprendizagem de fuga.

Comparações das latências entre as sessões de treino e teste mostram que, independente do hemisfério lesado (esquerdo ou direito), houve um aumento da latência da resposta de fuga da sessão de treino para a sessão de teste (Tab.II). Observou-se o inverso no grupo controle, isto é, uma diminuição da latência da sessão de treino para a de teste. Estes dados sugerem que apenas os animais do grupo controle apresentam, uma retenção da aprendizagem de fuga. Isto indica que para o armazenamento deste tipo de aprendizagem a integridade das estruturas telencefálicas de apenas um dos hemisférios não é suficiente; ao contrário do que havíamos observado quando a sessão de treino foi feita após a cirurgia, o que sugere que diferentes níveis do neuroeixo estão envolvidos na mediação dos processos de aprendizagem e memória para este tipo particular de tarefa.

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

TABELA II

Latência média ( $\pm$  EPM) das respostas de fuga por natação apresentadas pelos animais hemidestelencefalados e lesados ficticiamente durante as tentativas de treino e teste. Treino foi realizado 24 horas antes da cirurgia e o teste de retenção da aprendizagem 24 horas após a cirurgia.

GRUPO			
Hemisfério Direito Lesado	5	15,6 ( $\pm$ 2,96)	50,25 ( $\pm$ 15,3)*
Hemisfério Esquerdo Lesado	4	11,38 ( $\pm$ 5,26)	54,40 ( $\pm$ 18,6)*
Controle (Lesão fictícia)	8	17,61 ( $\pm$ 4,3)	8,72 ( $\pm$ 3,12)*

\*  $p < 0,05$ ; Teste U.

### Experimento VIII: Transferência da Aprendizagem de Fuga do Estado Intacto para o Estado Destelencefalado.

Tendo em vista a observação de Oakley e Russel (1977) de que a ausência do córtex num dos hemisférios parece ser pior do que a remoção bilateral do córtex para determinados tipos de aprendizagem e retenção, pensou-se que algo parecido poderia ocorrer em animais destelencefalados. O procedimento de treino e teste adotado foi o mesmo do experimento anteriormente relatado, isto é, ratos foram inicialmente treinados na tarefa de fuga por natação e 24 horas após o treino as estruturas telencefálicas foram bilateralmente removidas. Após 24 horas da cirurgia foi testada a retenção da aprendizagem de fuga.

Notou-se que a latência média observada nos 9 sujeitos testados foi de 25,15 segundos ( $\pm$  16,9) na sessão de treino e de 115,42 segundos ( $\pm$  79,4) na sessão de teste. Ou seja, um aumento na latência da resposta de fuga da sessão de treino para a sessão de teste, o que sugere uma não transferência da aprendizagem do estado cérebro-intacto para o estado cérebro-lesado. Quando se compara as latências da sessão de teste entre animais bilateralmente destelencefalados e

animais hemidestelencefalados (Experimento VII) verifica-se uma latência menor para os animais que sofreram a ablação de apenas um dos hemisférios. Isto sugere, ao contrário do observado por Oakley e Russel (1977), um prejuízo menor para os animais hemidestelencefalados.

## CONCLUSÕES

Os resultados dos dois primeiros estudos acima descritos demonstram que aprendizagem de esquiva inibitória é possível em ratos nos quais o telencéfalo e o tálamo foram cirurgicamente removidos, deixando o hipotálamo como a única estrutura do prosencéfalo intacta (Huston *et al.*, 1985). Evidências corroborando esses dados foram fornecidas pelos resultados da Fase I do terceiro estudo (Huston *et al.*, 1986). Estes resultados nos permitem concluir que as estruturas telencefálicas e o tálamo não são essenciais para a aprendizagem de esquiva inibitória.

Adicionalmente, o terceiro estudo indica que esta resposta de esquiva é susceptível à punição. Isto é, os animais que foram condicionados a suprimir a reação de "up-hill" reproduziram a resposta "up-hill" original se eles recebessem, numa segunda sessão de treino, um choque contingente à não-performance condicionada desta reação.

No quarto estudo (Tomaz e Huston, 1986) a tarefa de esquiva condicionada, que foi adquirida com o cérebro intacto, sobreviveu à descerebração. Isto demonstra que um sistema de armazenamento e recuperação da informação sobreviveu à ablação das estruturas telencefálicas e do tálamo. Assim, enquanto os 3 primeiros estudos demonstraram que a aprendizagem de esquiva inibitória é ainda possível em ratos destelencefalados, os resultados desse estudo evidenciam que o telencéfalo e o tálamo não são essenciais para o armazenamento da aprendizagem de esquiva inibitória no animal com o cérebro intacto.

Sobre a outra série de experimentos relativos à aprendizagem de fuga por natação pode-se concluir que a integridade das estruturas telencefálicas de pelo menos um dos hemisférios cerebrais é essencial para este tipo de aprendizagem (Tomaz *et al.*, 1987). Os resultados do experimento com animais bilateralmente destelencefalados antes ou depois do treino mostram que não houve um decréscimo da latência de fuga entre as sessões de treino e teste. Isto sugere uma

## Aprendizagem com lesões do telencéfalo

mediação deste processo de aprendizagem e memória por uma ou mais estruturas do telencéfalo. Como Wishaw e Kolb (1984) demonstraram que o córtex não é crítico para este tipo de aprendizagem, nos parece mais promissor concentrar estudos sobre o hipocampo, septo, amígdala e estriado, na busca da(s) estrutura(s) e conexões que poderiam controlar este tipo de aprendizagem.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Finger, S. and Stein, D.G. (1982). Brain Damage and Recovery: Research and Clinical Perspectives. Academic Press, New York.
- Huston, J.P.; Tomaz, C. and Fix, I. (1985). Avoidance learning in rats devoid of the telencephalon plus thalamus. Behav. Brain Res., 17: 87-95.
- Huston, J.P. and Tomaz, C. (1986). Subtelencephalic locale of reinforcement and learning: looking for the minimal necessary structures. Behav. Brain Res., 22:153-161.
- Huston, J.P.; Joosten, M. and Tomaz, C. (1986). Reversal learning of an avoidance response in detelencephalated rats. Exp. Neurol., 91: 147-153.
- Kandel, E.R.; Schacher, S.; Castellucci, V.F. and Goebel, P. (1986). The Long and Short of Memory in Aplysia: A Molecular Perspective. In: Fidia Research Foundation: Neuroscience Awards Lectures. Liviana Press, Padova (Italy), pp. 7-48.
- Krauth, J. (1983). The interpretation of significance tests for independent and dependent samples. J. Neurosci. Meth., 9:269-281.
- Lam, F.L. and Longnecker, M.T. (1983). A modified Wilcoxon rank sum test for paired data. Biometrika, 70: 510-513.
- Morris, R.G.M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. Learn. Motiv., 12: 239-260.
- Morris, R.G.M. (1984). Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J. Neurosci. Meth., 11:47-60.
- Morris, R.G.M.; Garrud, P.; Rawlings, J.N.P. and O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature (London), 297: 681-683.
- Norman, R.J.; Villablanca, J.; Brown, K.A.; Schwafel, J.A. and Buchwald, J.S. (1974). Classical eyeblink conditioning of the bilaterally hemispherectomized cat. Exp. Neurol., 44:363-380.
- Oakley, D.A. and Russel, I.S. (1972). Neocortical lesions and Pavlovian conditioning. Physiol. Behav. 8:915-926.
- Oakley, D.A. and Russel, I.S. (1977). Subcortical storage of Pavlovian conditioning in the rabbit. Physiol. Behav., 18:931-937.

C. Tomaz et al.

- O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978) The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford University Press, Oxford, pp. 312.
- Pritzel, M. and Huston, J.P. (1983). Behavioral and Neural Plasticity Following Unilateral Brain Lesions. In: M.S. Myslobodsky Hemis syndromes: Psychobiology, Neurology, Psychiatry. Academic Press, New York, pp. 27-68.
- Staubli, U. and Huston, J.P. (1979). Up-hill avoidance: a new passive-avoidance task. Physiol. Behav. 22: 775-776.
- Sutherland, R.J.; Whishaw, I.Q. and Kolb, B. (1983). A behavioral analysis of spatial localization following electrolytic, Kainate - or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. Behav. Brain Res., 7: 133-153.
- Tomaz, C. Avoidance Learning and Memory-Storage in Detelencephalated Rats. (1987). In: M.L. Brandão, Neurosciences and Behavior, UFES, Vitória, pp. 125-140.
- Tomaz, C. and Huston, J.P. (1986). Survival of a conditioned inhibitory avoidance response after decerebration. Exp. Neurol., 93:188-194.
- Tomaz, C.; De Faria, M.C.F.; Ruiz, J.E.L.; Okada, C.T. e Castreghini, J.L. (1987). Aprendizagem de fuga por natação em ratos descerebrados. Ci. e Cul. Supl., 39(7), 900.
- Whishaw, I.Q. and Kolb, B. (1984). Decortication abolishes place but not cue learning in rats. Behav. Brain Res. 11: 123-134.