

DISCRIMINAÇÃO COMPLEXA E LESÃO HIPOCAMPAL INDUZIDA POR RADIAÇÃO IONIZANTE

RITA DE CÁSSIA M. MOREIRA⁽¹⁾ E JOSÉ LINO OLIVEIRA BUENO⁽¹⁾

Universidade de São Paulo - Rib. Preto

Em um procedimento de discriminação Pavloviana simples, um estímulo condicionado (CS) é consistentemente pareado com um estímulo incondicionado (US) ou reforço (CS+), enquanto outro CS é apresentado sozinho (CS-) ou não é seguido de reforço. Neste treino de discriminação se dá, conseqüentemente, o condicionamento de uma resposta condicionada (CR) Pavloviana na presença do CS seguido de reforço. O CS não seguido de reforço não estabelece associação com o US e será incapaz, portanto, de eliciar respostas.

Jenkins e Sainsbury (1969) descreveram um procedimento de discriminação condicional simultânea de estímulo-característica (*feature*) positivo, no qual um estímulo composto (XA) é seguido de reforço (US ou +), mas um de seus elementos, o elemento comum A ou CS, não é seguido de reforço (não-US ou -) quando apresentado sozinho (XA+; A-). Quando o estímulo-característica X e o elemento comum A são apresentados simultaneamente - da forma descrita acima - em práticas compostas (XA), o estímulo-característica X (ou estímulo condicional) evoca uma resposta condicionada (CR) baseada em uma associação primária entre o estímulo X e o US (X-US). Porém, quando há a apresentação serial do estímulo composto X->A, ou seja, X precedendo o início da apresentação de A, há a ocorrência de um outro tipo de associação, mais complexa, entre os estímulos envolvidos na discriminação: o estímulo-condicional X adquire a habilidade de modular a ação de uma associação primária entre A e o US - X-> (A-US) (Holland, 1983). Conseqüentemente, o estímulo X indica a ocasião (*sets the occasion*) para as respostas a A (Holland, 1983). Portanto, após treino serial em discriminação condicional de estímulo-característica o estímulo X aciona a associação A-US, permitindo que A ative a via do US, enquanto que em procedimentos simultâneos (XA) o estímulo-característica X é que ativa diretamente a via do US.

Este responder diferencial a discriminações de estímulo-característica com estímulos simultâneos (XA) e a discriminações de estímulo-característica com estímulos seriados (X->A) mostra que mecanismos cognitivos diferentes podem estar mediando estas aprendizagens com, inclusive, substratos neurais independentes (Holland, 1990).

⁽¹⁾ Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras. Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia. Av. dos Bandeirantes, 3.900
14.040-901 - Ribeirão Preto - SP

Uma das dificuldades no estudo de discriminação condicional é a obtenção de evidências sobre os processos que afetam o desempenho do animal. Existem basicamente três possibilidades de associações entre os elementos que compõem o modelo de discriminação condicional: (a) o desempenho do animal pode estar sendo governado por associações primárias entre o estímulo-característica X e o US ou reforço (X-US), onde X ativa a via do US diretamente (Rescorla, 1974); (b) pode ocorrer uma associação entre uma única pista configuracional da sequência estímulo-característica e o elemento comum e o US - (X->A)-US (Pearce, 1987), e (c) o estímulo-característica pode adquirir a habilidade de ativar uma associação primária entre o elemento comum A e o reforço (US), assim indicando a ocasião para a oportunidade de responder ao elemento comum A - X->(A-US) (Holland, 1983).

Vários estudos têm demonstrado que as funções de *occasion setting* (o estímulo condicional X indica a ocasião para o animal responder a uma associação primária entre A e o US) e de eliciador de resposta (o estímulo X excita diretamente a via do US) pelo estímulo-característica em discriminações condicionais com estímulos seriados são independentes e, portanto, requerem mecanismos diferentes de aquisição.

Ross e Holland (1982), por exemplo, verificaram que a degradação do estímulo-característica decorrente de sua apresentação sozinho não seguido de reforço (X-) em um modelo de discriminação condicional seriada (X->A+, A-, X-) reduziu sua habilidade de evocar respostas (de ser associado diretamente com o US) mas não interferiu em sua habilidade de indicar de ocasião (de indicar a oportunidade de uma outra associação).

Ainda, Ross (1983) concluiu que o pareamento prévio a um treino em discriminação condicional de um estímulo-característica com o US (X+) não permitiu que ocorresse resposta condicionada ao A precedido por este estímulo-característica (X->A; evidência da ocorrência de *occasion setting*) mas facilitou a aquisição de respostas a X (evidência de associação primária); por outro lado, o pareamento prévio do elemento comum A com o US (A+) bloqueou a aquisição de resposta eliciada por X (provavelmente baseada em associações X-US) mas elevou a aquisição de X das funções de indicador de ocasião.

Ross e Lolordo (1987) também mostraram que um X previamente treinado em um modelo de discriminação com estímulos seriados (X->A+, A-) não adquiriu o controle de estímulo operante a outro elemento comum quando um composto de X e este elemento comum foram treinados como um estímulo discriminativo; mas quando este X foi treinado em um esquema simultâneo (XA+, A-; onde ocorrem prioritariamente associações primárias entre X e o US) não houve tal efeito bloqueador.

Com o objetivo de estudar as teorias envolvidas nos processos associativos de discriminação condicional seriada, Moreira (1992) realizou um experimento

onde quatro (4) grupos de ratos Wistar foram treinados em discriminação condicional seriada de estímulo-característica positivo, com a prática composta "Luz da gaiola (G) tom (T): água (+), (G->T+)"; e em discriminação condicional seriada de estímulo-característica negativo, com a prática composta "Luz do painel (P)->tom(T): não água(-), (P->T-)". A apresentação das práticas de CS-sozinho foram manipuladas. Assim, o grupo T+ recebeu também apresentações do tom-sozinho seguido de reforço (T+); o grupo T- recebeu também práticas do tom-sozinho não seguido de reforço (T-); o grupo T+T- recebeu também apresentações do tom-sozinho seguido de reforço (T+), e não seguido de reforço (T-), e o grupo TO não recebeu apresentações do tom-sozinho.

A aquisição das discriminações de estímulos-característica positivo e negativo envolveu um grande número de sessões, possivelmente em função da ambiguidade do estímulo tom (seguido e não seguido de reforço dentro de cada grupo). Quando, no Experimento II, o estímulo tom foi substituído pelo estímulo ruído em uma das práticas compostas para cada grupo, obteve-se melhor discriminação de estímulo-característica negativo.

Os Testes de Transferência realizados após cada experimento sugeriram que as aquisições estudadas ocorreram segundo uma estratégia de *occasion setting* (os estímulos condicionais luz da gaiola e luz do painel obtivessem a função de indicar a ocasião para que os animais respondessem a associação Tom-água e Tom-não água, respectivamente), uma vez que não houve transferência das propriedades dos estímulos-característica. Holland (1983) sugere que em discriminações condicionais seriadas, onde ocorre prioritariamente a utilização da estratégia de *occasion setting* (X->(A-US)), o estímulo-característica X não "transfere" as suas funções a outro estímulo que não o CS utilizado no treino (não assinalar o início da associação primária entre o CS e o US) uma vez que o papel desempenhado pelo estímulo-característica é específico à relação entre o CS conhecido (tom, no caso) e o US.

Por outro lado, Holland (1983) sugere que quando predomina a utilização da estratégia mais simples de associação primária entre o X e o US (X->US), o estímulo-característica X "transfere" as suas propriedades de modulação do desempenho do animal para um estímulo novo.

Desta forma, o Teste de Transferência é utilizado nos procedimentos citados a fim de verificar qual processo de associação está ocorrendo entre os estímulos envolvidos em discriminações condicionais. Uma das formas de se realizar este teste é substituir o CS utilizado no treino da discriminação (de uma forma geral são necessárias em torno de 40 sessões para que os sujeitos atinjam a assíntota do condicionamento Pavloviano nos procedimentos de discriminação) por um estímulo novo para o animal. Segundo Holland (1983), se o sujeito responder a este estímulo novo com uma frequência de respostas semelhante à frequência com que

respondeu ao estímulo condicionado do treino significa que a associação primária entre o estímulo-característica e o US determinou o desempenho do animal na aquisição da discriminação. Se não houver semelhança entre as duas frequências de respostas existe maior probabilidade de o animal ter se utilizado da estratégia de "indicação de ocasião".

Os resultados deste trabalho permitiram, ainda, verificar que existem parâmetros mais importantes para a aquisição de discriminação condicional seriada como a força das associações primárias CS-US (T+) e CS-não US (T-), favorecidas, neste caso, pela densidade de reforços (grupo T+) e de não reforços (grupo T-). Assim, a apresentação de práticas de CS-sozinho tiveram o papel de fortalecer a aquisição de discriminação condicional de característica positiva no grupo onde a densidade de reforços era maior (grupo T+), e de discriminação de característica negativa onde a densidade de não reforços era maior (grupo T-).

DISCRIMINAÇÃO CONDICIONAL E HIPOCAMPO

Ross, Orr, Holland e Berger (1984) demonstraram que mecanismos cerebrais diferentes devem estar envolvidos em processos de *occasion setting* e associações simples. Estes autores examinaram a aquisição e retenção em ratos bilateralmente hipocampectomizados submetidos a treinos de discriminação condicional seriada de estímulo-característica (X->A+, A-) e a treinos em tarefas de discriminação simples (B+, C-). A lesão do hipocampo prejudicou o desempenho estabelecido previamente em uma tarefa de discriminação condicional mas não teve efeito sobre as respostas a uma discriminação não condicional ou simples. Portanto, além de sugerir que mecanismos neurais independentes subjazem as aquisições de discriminações condicionais e não condicionais ou simples, os autores partiram da hipótese de que o hipocampo é uma estrutura cerebral com papel importante na mediação de processos de aquisição de discriminação condicional, e não participa de processos de discriminação simples. Assim, Ross *et al.* (1984) analisam os resultados deste trabalho à luz das teorias da função hipocampal que descrevem o hipocampo como mediador de operações mnemônicas condicionais.

Hirsh (1980) sugere que o hipocampo é essencial para a "recuperação condicional", o que envolve o uso de uma dica de "categoria" para definir uma série de memórias potencialmente relevantes, da qual uma segunda dica "local" ativa uma memória particular. No procedimento de discriminação condicional seriada o estímulo-característica poderia ser visto como uma dica de categoria que recupera ou possibilita a associação da dica local, a associação A-US, oposta a uma associação A-não US estabelecida nas práticas do A-sozinho não reforçado (A-). Assim, apresentações do elemento A dentro do composto XA eliciam resposta condicionada apropriada porque este estímulo recupera a memória do alimento ou US. Já a apre-

sentação do A-sozinho não recupera a memória de alimento e, portanto, não gera a resposta condicionada.

De acordo com a teoria de Hirsh (1980), a recuperação condicional ocorre independentemente de uma operação de recuperação associativa, mais simples, na qual cada estímulo condicionado simplesmente recupera a resposta apropriada diretamente da memória. Na ausência do hipocampo os organismos tendem a usar o sistema de memória de recuperação associativo, mais simples. Nos experimentos de Ross *et al.* (1984), os ratos hipocampectomizados aprenderam ou recordaram apenas as associações A-US (memória associativa) e falharam na aquisição e recuperação das associações A-US condicionais, ou seja, aquelas que dependem da apresentação prévia do estímulo-característica. Estes dados sugerem, portanto, que estes dois sistemas são anatomicamente independentes.

Uma segunda teoria analisada por Ross *et al.* (1984) para explicar os resultados obtidos no experimento é a de Olton, Becker e Haldemarn (1979) a qual sugere ser o hipocampo a base da memória de trabalho (*working memory*). Diferentemente da memória de referência (responsável pelas relações estímulo-resposta ao longo de uma tarefa de condicionamento), o conteúdo da memória de trabalho reflete variações prática-a-prática nos eventos críticos para o sucesso da aprendizagem. No paradigma de discriminação condicional seriada estudado por Ross *et al.* (1984), a associação X-US é um dos conteúdos da memória de referência, e a ocorrência do X (estímulo-característica) dentro de algum período de tempo equalizando ou se aproximando do intervalo de traço (período entre a apresentação do X e do A ou CS) é o conteúdo da memória de trabalho. Se a memória de trabalho contém o estímulo-característica X quando o A está presente, a associação A-US será julgada pelo sujeito como ausente (ou em não efeito). Assim, ratos hipocampectomizados não possuem as funções da memória de trabalho e, conseqüentemente, não se desempenham bem em operações mnemônicas condicionais emitindo resposta condicionada diferencial para o elemento A. No entanto, eles mantêm a capacidade de responder ao estímulo A de uma forma não diferencial, bem como às associações X-US (associação primária) e X-A (associação configuracional).

E, finalmente, a teoria de Winocur (1980) sugere que animais com lesão hipocampal são deficientes tanto nas funções de aprendizagem como nas de memória por sofrerem inabilidade em processar informações transmitidas por dicas ambientais, em especial dicas ambíguas por fazerem uma alta demanda nas funções de processamento de informações. No caso do experimento de Ross *et al.* (1984), o elemento comum A é ambíguo pois ele tanto assinala reforço (X->A+) quanto não reforço (A-). Portanto, de acordo com a teoria de Winocur (1980), animais com lesão hipocampal são deficientes sob circunstâncias nas quais a carga no processamento de informações de pista é grande.

Holland (1990) volta a sugerir que o sistema de memória do hipocampo não é necessário para simples pareamentos de CSs e USs. O hipocampo parece agir mais como um seletor que "desambigua" sinais que possuem estórias múltiplas. No caso da discriminação condicional, o elemento comum A é apresentado tanto reforçado quanto não reforçado. O estímulo-característica X agirá selecionando a via reforçada.

Berger, Berry e Thompson (1986) relatam estudos que têm mostrado que, apesar de que associações básicas de aprendizagem entre um CS e um US não requerem um hipocampo intacto, a integridade da estrutura hipocampal é necessária para o condicionamento clássico de associações mais complexas entre estímulos ambientais.

RADIAÇÃO IONIZANTE E COMPORTAMENTO

Os efeitos biológicos da radiação são bem conhecidos e muito interesse tem surgido com relação aos seus efeitos psicológicos (Mickley, Bogo e West, *in press*)⁰². A literatura radiobiológica comportamental relata que a aprendizagem e desempenho são prejudicados após radiação ionizante, muito embora dependam da dose recebida, do tipo de radiação emitida, da região corporal atingida, do esquema de exposição à radiação e do modelo animal estudado (Mickley *et al. in press*).

Em se tratando de sistema nervoso central, dados revelam que um dano radiogênico à morfologia do cérebro pode ocorrer com apenas 15 Gy de radiação e é um fato incontestável com doses maiores. Dentro do próprio SNC existe uma radiosensibilidade variada. A radiosensibilidade funcional dos núcleos cerebrais específicos pode explicar a habilidade de uma dose particular de radiação ionizante em desorganizar um tipo de comportamento mas não outro.

No caso particular das células granulares do Giro Denteado hipocampal tem sido relatado que elas são especialmente sensíveis à radiação ionizante. Células em crescimento ou em proliferação respondem melhor à radiação, ou seja, são destruídas de uma forma dose-dependente. Bayer e Altman (1975) estudaram a ontogenia da população das células granulares hipocampais e verificaram que apenas 15% desta população é adquirida antes do nascimento. Os outros 85% são adquiridos até basicamente o 15º dia após o nascimento de ratos Wistar, o que explica o efeito da radiação sobre esta população de células nos primeiros 15 dias após o nascimento (Bayer e Peters, 1977).

Mickley e Ferguson (1989), Mickley, Ferguson, Nemeth, Mulvihill e Alderks (1989) e Hirsh, Holt e Mosseri (1978) têm se utilizado do método desenvolvido por Bayer e Peters (1977) de lesão seletiva das células granulares denteadas do

⁰² Behavioral and neurophysiological changes associated with exposure to ionizing radiation.

hipocampo induzida por radiação ionizante e têm demonstrado que a lesão provocou prejuízos nas respostas comportamentais relativas a respostas de rotação, de *startle* e de aprendizagem que envolve operações condicionais.

Hirsh *et al.* (1978) submetem ratos Wistar à exposição de radiação na região do hipocampo no período neo-natal a fim de provocar lesão seletiva nas células granulares do Giro Denteado hipocampal (Bayer e col., 1977) e, quando maduros, submetem-nos a uma tarefa de discriminação condicional. Os animais deveriam escolher o braço de um labirinto em T, contendo água e comida (braços opostos), para obter o reforço, dependendo de sua condição de privação. Os dados mostraram que os animais irradiados manifestaram ausência de diferenciação de respostas em função da variação no estado de privação. Os animais se comportaram como se estivessem diante de um único problema, o que não ocorreu com os animais não irradiados.

Como vários autores (Berger *et al.*, 1986; Hirsh *et al.*, 1978; Ross *et al.*, 1984) têm sugerido que particularmente as células granulares hipocampais desempenham um papel importante na habilidade de um bom desempenho em operações condicionais, o estudo da atuação do hipocampo, com lesões decorrentes da radiação ionizante, na aquisição de discriminações condicionais e não condicionais, é de grande importância na tentativa de se investigar qual é o processo associativo envolvido nestas discriminações.

É razoável supor, portanto, que as lesões hipocampais, através dos efeitos da radiação, afetarão o desempenho de animais submetidos a procedimentos de *occasion setting*, sob controle de discriminação condicionais do tipo X->(A-US), e não afetarão os animais submetidos a procedimentos que podem ser explicados por um processo de discriminação simples (X-US).

O resultado de tal procedimento oferecerá, portanto, uma melhor compreensão do processo envolvido em discriminações condicionais, permitindo separar associações simples, das complexas. Permitirá, também, esclarecer qual o tipo de associação que ocorre em um procedimento de discriminação complexa do tipo X->A+, Y->A- (mesmo estímulo condicionado pareado com estímulos-característica com propriedades diferentes), que tem sido examinado, também, como resultante de uma mera associação simples (Moreira, 1992; Moreira e Bueno, 1992; Bueno e Holland, em preparação).⁰¹

Assim, estes estudos poderão oferecer esclarecimentos sobre os componentes neurais envolvidos em processos de aprendizagem complexa e, especificamente, permitirão descrever consequências de lesões resultantes de exposição à radiação ionizante, cada vez mais frequentes em nosso ambiente.

⁰¹ *Transfer after serial feature positive and negative discrimination training.*

Referências Bibliográficas

- Bayer, S.A. e Altman, J. (1975). Radiation-induced interference with postnatal hippocampal cytopogenesis in rats and its long-term effects on the acquisition of neurons and glia. *Journal of Comparative Neurology*, 163, 1-20.
- Bayer, S.A. e Peters, P.J. (1977). A method for X-irradiating selected brain regions in infant rats. *Brain Research Bulletin*, 2, 153-156.
- Burger, T.W.; Berry, S.D. e Thompson, R.F. (1986). Role of the hippocampus in classical conditioning of aversive appetitive behaviors. Em R.L. Isaacson and K. Pribram (Orgs), *The Hippocampus*. N.Y.: Plenum Press, Vol. 4.
- Hirsh, R. (1980). The hippocampus, conditional operations and cognition. *Physiological Psychology*, 8 (2), 175-182.
- Hirsh, R.; Holt, L. e Mosseri, A. (1978). Hippocampal mossy fibers, motivacional states and contextual retrieval. *Experimental Neurology*, 62, 68-79
- Holland, P.C. (1983). Occasion-setting in Pavlovian feature positive discriminations. Em M.L. Commons; R.J. Herrnstein e A.R. Wagner (Orgs), *Quantitative Analysis of Behavior: Discrimination Processes*. New York: Ballinger.
- Holland, P.C. (1990). Forms of memory in Pavlovian conditioning. Em J.L. McGaugh, N.M. Weinberger e G. Lynch (Orgs), *Brain Organization and Memory; Cells, Systems and Circuits*. N.Y.: Oxford University
- Jenkins, H.M. and Sainsbury, R.S. (1969). The development of stimulus control through differential reinforcement. Em N.J. Mackintosh e W.K. Honig (Orgs), *Fundamental Issues in Associative Learning*. Halifax, N.S.: Dalhousie University Press.
- Mickley, G.A. e Ferguson, J.L. (1989). Enhanced acoustic startle responding in rats with radiation-induced hippocampal granule cell hypoplasia. *Experimental Brain Research*, 75, 28- 34.
- Mickley, G.A. Ferguson, J.L.; Nemeth, T.J.; Mulvihill, M.A., e Alderks, C.E. (1989). Spontaneous perseverative turning in rats with radiation-induced hippocampal damage. *Behavioral Neuroscience*, 103 (4), 722-730.
- Moreira, R.C.M. (1992). O papel das práticas de CS-sozinho na aquisição de propriedades inibitórias e desinibitórias em discriminação condicional. Dissertação de Mestrado: Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras/Ribeirão Preto - USP.
- Moreira, R.C.M. e Bueno, J.L.O. (1992). Conditional discrimination: the role of CS-alone trials. *International Journal of Psychology*, 27 (3,4; abstracts), 132.
- Olton, D.; Becker, J.T. e Handelmann, G.E. (1979). Hippocampus, space and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, 2, 313-365.
- Pearce, J.M. (1987). A model for stimulus generalization in Pavlovian conditioning. *Psychological Review*, 94 (1), 61-73.
- Rescorla, R.A. (1974). A model of Pavlovian Conditioning. Em: V.S. Rusimov (Org), *Mechanisms of Formation and Inhibition of Conditional Reflex*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR.
- Ross, R.T. (1983). Relationships between the determinants of performance in serial feature positive discriminations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9, 349-373.

- Ross, R.T. e Holland, P.C. (1982). Serial feature patterning: implications for "occasion setting". *Bulletin of the Psychonomic Society*, 19 (3), 159-162.
- Ross, R.T. e Lolordo, V.M. (1987). Role of within-compound associations in occasion setting: a blocking analysis. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 13 (2), 156-167.
- Ross, R.T.; Orr, W.B.; Holland, P.C., e Berger, T.W. (1984). Hippocampectomy disrupts acquisition and retention of learned conditional responding. *Behavioral Neuroscience*, 98 (2), 211-225.
- Winocur, G. (1980). The Hippocampus and cue utilization. *Physiological Psychology*, 8, 280-288.