



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efectos de la inactivación temporal del septum medial sobre la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes.

Lina Fernanda González Martínez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Humanas

Departamento de Psicología

Bogotá, Colombia

2014

Efectos de la inactivación temporal del septum medial sobre la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes.

Lina Fernanda González Martínez

Cod: 458664

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Psicología

Directora:

Marisol Lamprea Rodríguez MSc., PhD.

Línea de Investigación:

Efectos del Estrés Sobre el Aprendizaje con Modelos Experimentales

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Humanas

Departamento de Psicología

Bogotá, Colombia

2014

Agradecimientos

Quiero agradecer a mis papás y mis hermanas por apoyarme incondicionalmente a lo largo de mi vida en cada una de las decisiones que he tomado y en cada uno de los proyectos que he emprendido. Por su amor, paciencia, apoyo, comprensión y sobre todo fe en mí, en mis sueños y en mis capacidades.

A mi mentora, profesora Marisol Lamprea, quien con su guía, consejos y apoyo ha influenciado mi vida académica y personal. Gracias por las enseñanzas, las oportunidades y sobre todo por la confianza.

También quiero agradecer al profesor Germán Gutiérrez, por su acompañamiento en mi proceso de formación personal y académica, gracias por su apoyo y su guía.

Aprovecho para dar gracias por estos años de amistad a Mayerli Prado y Carolina Cárdenas, quienes conocí gracias al laboratorio y han aportado mucho a mi formación académica y personal, saben que me siento afortunada de contar con personas como ellas en mi vida.

A los del laboratorio de neurociencias, el grupo de neurofisiología comportamental y en general a todos aquellos que colaboraron de alguna u otra forma a la realización de este trabajo y al desarrollo de las ideas que éste trajo.

También quiero agradecer a los miembros del jurado evaluador quienes leerán pacientemente este trabajo.

Finalmente, agradezco a la División de Investigación Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia que financió la presente investigación.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos de la inactivación temporal del septum medial con un agonista GABAérgico (Muscimol) sobre la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes, empleando ratas Wistar macho como sujetos experimentales. La inactivación temporal del septum medial se llevó a cabo por medio de una inyección intraseptal de 1µl de Muscimol (0.5 nmol) 15 minutos antes de la prueba de recuperación de la memoria a largo plazo y del procedimiento de extinción de la tarea. Los resultados mostraron que al comparar la ejecución durante la prueba de recuperación de los animales tratados con muscimol con aquellos inyectados con vehículo o con los no inyectados (control) se observa en los primeros un déficit en la recuperación de la memoria espacial, evidenciado entre otros por una mayor latencia de escape, un mayor número de errores y una frecuencia más alta de exploraciones de todos los agujeros, muy semejante al patrón observado en animales sin entrenamiento previo en una primera exploración del laberinto. Por otro lado, al comparar la ejecución de los animales durante la extinción se encontró que los animales tratados con muscimol exploran menos el agujero entrenado como agujero de escape y el sector donde éste se encontraba ubicado. Por otro lado se observó un perfil de extinción diferente entre los animales control y vehículo, evidenciado por una mayor persistencia en la exploración del agujero entrenado como agujero de escape en los últimos. Se discuten los resultados a la luz de las teorías actuales sobre la reconsolidación y la extinción como procesos desencadenados por la recuperación, el papel del sistema septo-hipocampal con sus componentes GABAérgico y colinérgico sobre la extinción y la relación entre perseverancia conductual y estrés.

Palabras clave: Aprendizaje espacial, Muscimol, Septum medial, Laberinto de Barnes, Extinción

Abstract

The main purpose of the present experiment was the evaluation of the effects of the medial septum inactivation with the GABA agonist muscimol, on the long term retrieval and extinction of a spatial learning memory task on the Barnes maze using male Wistar rats. The inactivation of the medial septum was performed with an intraseptal injection of 1µl of Muscimol (0.5 nmol) 15 minutes before the retrieval test and the extinction procedure. The results show during the retrieval test that animals treated with muscimol had impairment in recovering the spatial memory, showed by higher escape latency, higher number of errors and higher number of total explorations. On the other hand, during extinction animals treated with muscimol showed fewer explorations of the hole trained as goal hole, and the area where it was located. Moreover, the extinction profiles between the control and saline animals are different, showed by persistence in the exploration of the goal hole on the latter. It is discussed, memory reconsolidation and extinction as processes trigger by memory retrieval, the role of the GABA and acetylcholine components of septo-hippocampal system on the extinction, and the relationship between stress and persistence.

Key words: Spatial Learning, Muscimol, Medial septum, Barnes Maze, Extinction.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Introducción	1
Aprendizaje y Memoria.....	1
Tipos de memoria.....	1
Memoria Espacial.....	2
Fases de la memoria.....	6
Figura 1	7
Extinción	7
Extinción de la memoria espacial	10
Mecanismos neurobiológicos de la memoria	11
Septum Medial.....	14
Figura 2	15
Figura 3	16
Ritmo theta hipocampal y septum	17
Septum Medial, Hipocampo, Memoria, Emoción y Exploración	19
1. Justificación	25
2. Objetivos	27
2.1 Objetivo general	27
2.2 Objetivos Específicos	27
3. Hipótesis	29
4. Método	30
4.1 Sujetos experimentales	30
4.2 Instrumentos.....	31
4.3 Procedimiento.....	32
Habitación al instrumento	32
Adquisición de la tarea espacial	32
Recuperación de la tarea espacial	33
Extinción de la tarea espacial	33
4.4 Cirugía	34
4.5 Fármacos.....	36

X	Efectos de la inactivación temporal del septum medial sobre la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes.	
---	--	--

4.6	Tipo de Investigación y Diseño	37
4.7	Análisis Estadístico	40
4.8	Consideraciones Éticas.....	41
5.	Resultados.....	43
5.1	Adquisición	43
5.2	Recuperación a largo plazo (PCC).....	50
5.3	Extinción	57
6.	Discusión.....	76
A.	Anexo: Instrumento.....	107
B.	Anexo:.....	108
	Bibliografía	205

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Diagrama esquemático de las fases de la memoria durante el procesamiento de la información.	8
Figura 2. Esquema de la ubicación de los núcleos septales.	17
Figura 3. Dibujo ilustrando la distribución de neuronas colinérgicas, GABAérgicas y productoras de GnRH en el septum medial	19
Figura 4. Vista en perspectiva superior de la cabina experimental, mostrando la ubicación del laberinto de Barnes y los estímulos visuales.	34
Figura 5. Diagrama esquemático del procedimiento experimental general desde la fase de habituación hasta la extinción.	36
Figura 6. Diagrama del protocolo general del experimento desde la llegada de los animales al bioterio hasta el ensayo de extinción, señalando los días de cirugía y recuperación.	37
Figura 7. Esquema de un corte coronal del cerebro de rata donde se señala el septum medial y sitio de inyección según coordenadas.	38
Figura 8. Tinción de Nissl para cortes coronales.	39
Figura 9. Protocolo del experimento, incluyendo el momento de la intervención farmacológica.	40
Figura 10. División virtual del laberinto circular de Barnes por sectores.	43
Figura 11. Latencia de escape a los largo de los ensayos de adquisición.	48
Figura 12. Tiempo de latencia al primer agujero, Distancia total recorrida, Número de errores de exploración y Errores ponderados durante los ensayos de adquisición.	51

Figura 13. Velocidad media y Frecuencia de exploraciones totales durante la adquisición.	53
Figura 14. Distancia media a meta durante la adquisición.	54
Figura 15. Latencia de escape durante la prueba de recuperación a largo plazo (PCC).	56
Figura 16. Distancia recorrida, Errores de agujero, Errores ponderados y Frecuencia de exploraciones totales en la prueba de recuperación a largo plazo (PCC).	58
Figura 17. Distancia media a meta durante la prueba de recuperación a largo plazo (PCC).	59
Figura 18. Comparación entre ensayo ocho de adquisición y prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para Latencia de escape y Latencia al primer agujero.	60
Figura 19. Comparación entre ensayo ocho de adquisición y prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para Errores de agujero, Errores ponderados, Distancia recorrida y Exploraciones totales.	62
Figura 20. Comparación entre ensayo ocho de adquisición y prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para Velocidad media y Distancia media a meta.	63
Figura 21. Frecuencia de exploraciones totales durante el ensayo de extinción.	64
Figura 22. Frecuencia de exploraciones al agujero entrenado como agujero de escape durante el ensayo de extinción.	65
Figura 23. Frecuencia de exploraciones en cada agujero durante el ensayo de extinción.	67
Figura 24. Frecuencia de exploraciones en cada agujero para cada grupo durante el ensayo de extinción.	68
Figura 25. Tiempo de exploraciones en cada agujero durante el ensayo de extinción.	69

Figura 26. Tiempo de exploraciones en cada agujero para cada grupo durante el ensayo de extinción.	70
Figura 27. Frecuencia de exploración durante el ensayo de extinción del sector uno y sector dos para cada grupo.	72
Figura 28. Tiempo de exploración durante el ensayo de extinción del sector uno y sector dos para cada grupo.	73
Figura 29. Frecuencia de exploración del sector uno y sector dos para cada grupo durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción.	76
Figura 30. Tiempo de exploración del sector uno y sector dos para cada grupo durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción.	78
Figura 31. Frecuencia y tiempo de exploraciones de los agujeros adyacentes al agujero de escape y del agujero de escape durante el ensayo de extinción.	80
Figura 32. Frecuencia y tiempo de exploraciones de los agujeros adyacentes al agujero de escape y del agujero de escape durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción.	82
Figura 33. Esquema del sistema septo-hipocampal, resaltando el mecanismo de acción del muscimol.	91

Introducción

Aprendizaje y Memoria

El aprendizaje es un proceso continuo resultado de la experiencia y que puede ser entendido como “un cambio duradero en los mecanismos de la conducta que comprende estímulos y/o respuestas específicos y que resulta de la experiencia previa con estímulos y respuestas similares” (Domjan, 1999, p. 13). Ha sido planteado que el aprendizaje está interrelacionado con la memoria, ya que mientras el término aprendizaje se refiere al proceso mediante el cual adquirimos información acerca del mundo de manera que modifica nuestro sistema nervioso central y por lo tanto nuestra conducta (Carlson, 2007), la memoria es el proceso por medio del cual ese conocimiento es codificado, almacenado y recuperado posteriormente (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

Tipos de memoria

A través de la historia se han propuesto diferentes formas para clasificar la memoria, interés que ha surgido al observar diferencias en el curso temporal o en los contenidos de la información adquirida. De acuerdo a su curso temporal es posible decir que la formación de la memoria sigue un proceso desde una forma breve, que tiene lugar inmediatamente después del aprendizaje, hasta una forma duradera y estable. La primera hace referencia a la memoria a corto plazo y la segunda a la memoria a largo plazo.

La memoria a corto plazo es un sistema que retiene la información por periodos de tiempo muy cortos (segundos o minutos) de tal forma que su efectividad es inmediata. Por otro lado, la memoria a largo plazo implica la retención de información durante

periodos prolongados de tiempo (días, meses o años) y su característica principal es la persistencia. Es así como a través de un proceso continuo en el tiempo la memoria a corto plazo puede convertirse en memoria a largo plazo, ser almacenada y posteriormente recuperada (Belanoff, Gross, Yager & Schatzberg, 2001; Sandi, Venero & Cordero, 2001).

También se puede clasificar la memoria de acuerdo a la clase de información que se almacena, es decir de acuerdo a su contenido, distinguiendo así entre memoria declarativa y memoria no declarativa. La memoria declarativa (o memoria explícita), codifica información de acontecimientos biográficos y conocimientos de hecho y es asequible de manera consciente. Dentro de ella, se distinguen la memoria episódica y la memoria semántica. La primera almacena acontecimientos experimentados a lo largo de la vida del sujeto, es decir detalles autobiográficos organizados de acuerdo a su temporalidad. La segunda guarda información sobre el conocimiento del mundo, como hechos, conceptos o vocabulario. Para su recuperación, a diferencia de la memoria episódica, la memoria semántica no requiere un referente temporal. Por su parte, la memoria no declarativa (o memoria implícita) se caracteriza por su automatismo, es decir que para su adquisición o su recuerdo no se requiere de la realización de un acto intencional. Dentro de ella se encuentra la facilitación, la habituación, el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante (Belanoff et al., 2001; Sandi et al., 2001).

Memoria Espacial

Una de las formas de aprendizaje más ampliamente estudiada es la de tipo espacial que se relaciona con la memoria episódica, ya que registra datos concernientes a la experiencia del sujeto en un contexto espacio-temporal. Según lo planteado por Tulving (1993) la memoria episódica procesa información acerca de episodios y/o eventos y las relaciones temporo-espaciales entre estos eventos. Esto significa que la información de la memoria episódica concierne a experiencias propias y provee información específica acerca de “qué” eventos sucedieron, “cuando” (experiencias organizadas temporalmente) y “donde” (relaciones temporo-espaciales). Algunos investigadores han propuesto que el almacenamiento y posterior recuperación de

información episódica es una capacidad que va más allá de la memoria no-humana. Sin embargo, trabajos recientes en lugares de recolección y almacenamiento de comida en Arrendajo (o Azulejo), proveen un modelo para evaluar memoria episódica en animales (Griffiths, Dickinson & Clayton, 1999). De esta misma manera, Babb y Crystal (2006) mostraron que las ratas también tiene la capacidad de realizar una representación detallada del contenido de eventos recientemente experimentados, incluyendo el dónde y cuándo estos eventos fueron experimentados, mostrando flexibilidad comportamental en un laberinto radial de ocho brazos con comida apetitiva y desagradable dispuesta en estos brazos.

La memoria espacial es llamativa para la investigación dada su importancia en muchos de los repertorios conductuales de los animales: búsqueda de comida, conducta parental y reproductiva, regreso al nido o huida a un lugar seguro. Así, el aprendizaje y la memoria espacial se relacionan con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, permitiéndole al organismo desenvolverse en el espacio de una manera óptima (Vicens, Redolat & Carrasco, 2003). Esta memoria se caracteriza por ser obtenida a través del comportamiento exploratorio, un comportamiento instintivo y ampliamente conservado en todas las especies animales (incluyendo los seres humanos) y que puede considerarse una expresión de la curiosidad natural, o que puede representar una necesidad de adquirir información cuando los sujetos enfrentan un nuevo ambiente y nuevos estímulos (Berlyne, 1950 y Thinus-Blanc, 1996, citados en Carrillo-Mora, Giordano & Santamaría, 2009). Este aprendizaje espacial, hace referencia entonces a la asociación general de características sensoriales del ambiente, de una forma tal, que recopila la relación de unas con otras (Barnes, 1988), permitiendo finalmente reconocer, codificar, almacenar y recuperar información acerca del arreglo ambiental de los objetos o de rutas en dicho ambiente (Kessels, de Haan, Kappelle & Postma, 2001; Vicens et al., 2003).

Con el objetivo de estudiar la memoria espacial se han utilizado varios modelos entre los que se encuentran el laberinto radial de ocho brazos, el laberinto acuático de Morris y el laberinto circular de Barnes. El laberinto radial de ocho brazos, desarrollado por Olton y Samuelson en 1976 fue diseñado con el objetivo de permitir el aprendizaje de

lugar y utilizar este aprendizaje para medir la capacidad de las ratas de discriminar, recordar y procesar información derivada de este aprendizaje mientras buscaban comida. El laberinto original está compuesto por 8 brazos lineales confluyentes en el centro, al final de los cuales es ubicada una pella de comida; el procedimiento consiste en permitir al animal que explore y escoja libremente los brazos con comida, hasta que todas las pellas hayan sido recolectadas. Las contingencias de refuerzo son arregladas de tal forma que la primera elección de cada alternativa es reforzada, mientras que elecciones posteriores no lo son, así la estrategia óptima implica un mínimo de visitas a los brazos vacíos o visitar un brazo determinado sólo una vez (Olton & Samuelson, 1976).

Otro laberinto ampliamente usado en el estudio de la memoria espacial es el laberinto acuático de Morris. Este laberinto desarrollado por Richard G.M Morris en 1981 como una alternativa al laberinto radial, tenía como objetivo evaluar el papel de claves visuales específicas, como referencias proximales y distales para la memoria espacial en ratas. Principalmente, se quería demostrar que las ratas pueden aprender rápidamente a localizar un objetivo que permanece en una ubicación espacial fija relativa a pistas distales (Morris, 1981). Este dispositivo consiste en una piscina redonda llena con agua opaca, claves espaciales ubicadas en la sala experimental y una plataforma de escape ligeramente escondida debajo del agua. El protocolo general incluye dividir de forma virtual en cuatro cuadrantes iguales la piscina y durante el entrenamiento ubicar la plataforma en una posición fija en uno de los cuadrantes, permitiendo que los animales exploren hasta que sucesivamente aprenden a encontrar la plataforma, basándose en una motivación de escape debido al carácter aversivo de la inmersión en el agua. Después del entrenamiento, la memoria es evaluada en un ensayo adicional durante el cual la plataforma es removida para determinar la preferencia espacial, que en el caso de los animales no tratados, se da en el cuadrante donde se encontraba la plataforma durante el entrenamiento (Morris, 1981).

Finalmente, otro de los laberintos utilizado para la evaluación de la memoria espacial es el laberinto circular de Barnes, utilizado en el presente trabajo y que se basa en la preferencia innata que tienen los roedores por los lugares oscuros y cerrados (Harrison, Reiserer, Tomarken & McDonald, 2006). En su forma básica consiste en una

plataforma circular elevada un metro sobre el suelo y que contiene en su periferia agujeros, uno de los cuales le permite al sujeto escapar de la luz y/o ruido al que es sometido como estimulación aversiva. El aprendizaje de la localización de la caja de escape parece realizarse usando puntos de referencia espaciales fijos en relación con el laberinto (claves extralaberínticas) y claves del laberinto como tal en relación con el agujero de escape (claves proximales) (Carrillo-Mora et al., 2009). El laberinto de Barnes ha sido utilizado para medir el aprendizaje espacial como una alternativa al laberinto acuático de Morris (el más usado para evaluar memoria espacial en roedores), ya que al no involucrar nada se considera menos ansiogénico que éste (Harrison, Hosseini & McDonald, 2009).

Uno de los primeros abordajes teóricos hacia la memoria espacial fue elaborado por Edward Tolman al hablar de mapas cognitivos. Este autor propuso que los animales no aprenden a resolver un laberinto solamente basándose en una relación estímulo-respuesta, sino que en el proceso de aprendizaje, algo como un mapa de campo del ambiente se establece en el cerebro de la rata (Tolman, 1948). Dichos mapas representan el ambiente como una configuración que le permite a los sujetos navegar por el espacio desde una ubicación determinada. Una de las primeras evidencias anatómicas que apoyó la propuesta de Tolman, fue la descripción de las “células de lugar” hipocampales (place cells) por parte de O’Keefe y Dostrovsky en 1971. Por medio del registro electrofisiológico con electrodos ubicados en el hipocampo y en el giro dentado, estos autores notaron que las propiedades de respuesta de ciertas unidades permitía postular que el hipocampo funcionaba como un mapa espacial. Estas unidades respondían solamente o en su punto máximo, cuando la rata estaba “situada en una parte particular de la plataforma de test apuntando a una dirección particular” (p.172), sugiriendo que estas neuronas forman la unidad básica de los mapas cognitivos propuestos por Tolman, en donde cada célula representa una región particular del espacio y un grupo de células representan un ambiente completo (Best, White & Minai, 2001). Aparentemente, mientras un animal se mueve por un ambiente determinado, el cambio en la actividad de las células de lugar en el hipocampo provee información al resto del cerebro acerca de la ubicación del animal en el espacio allocéntrico.

Teniendo en cuenta lo anterior y la evidencia experimental, ha sido posible plantear que el hipocampo sirve como sustrato para los mapas espaciales y que las células de lugar representan la unidad básica de estos mapas, así, entonces no solo intervenciones en el hipocampo deberían afectar selectivamente comportamientos espaciales que dependen de mapas cognitivos, sino que intervenciones en las aferencias del hipocampo deberían afectar tanto el comportamiento espacial como la actividad de los “campos” de lugar. Debido a lo anterior, un gran número de investigaciones se han centrado en la influencia que tienen los inputs aferentes del hipocampo en la actividad de las células de lugar y en el aprendizaje espacial. De todas las estructuras que proveen entradas al hipocampo, las dos regiones funcionalmente más críticas parecen ser el septum medial y la corteza entorrinal. Esta última, conforma el mayor input cortical del hipocampo, proyectando a través de la vía perforante y de esta forma suministrando al hipocampo información sensorial altamente procesada (Best et al., 2001). En general se ha encontrado que lesiones en la corteza entorrinal o sus proyecciones al hipocampo afectan la memoria espacial (Marighetto, Yee, & Rawlins, 1998; Partlo & Sainsbury 1996). Por su parte la relación entre hipocampo, septum medial y memoria espacial, será abordada en la siguiente sección de este trabajo.

Fases de la memoria

La memoria, observada a través de cambios en el comportamiento de un animal tiempo después del aprendizaje, refleja algunos procesos entre los cuales se incluyen principalmente la adquisición, consolidación y recuperación (Abel & Lattal, 2001). De manera general puede decirse que la adquisición ocurre cuando el animal aprende una asociación entre estímulos o es expuesto a cierta información. La información que es adquirida se retiene por un tiempo, periodo llamado intervalo de retención. Este intervalo de retención permite que se dé un proceso de consolidación, el cual puede durar desde minutos hasta días y en el cual esta memoria cambia de un estado lábil a un estado estable. Finalmente, durante el recobro, el animal retorna al contexto en el cuál adquirió la información y la asociación hecha entre estímulos es evaluada por medio de la eficiencia en la recuperación de dicha información (Abbel & Lattal, 2001; Domjan, 1999) (Figura 1).

Algunos autores han propuesto recientemente que el hecho de recordar algo, torna frágil la huella de tal memoria y vulnerable de ser modificada o interferida por ciertos acontecimientos. Es decir, se ha planteado la posibilidad de que tras el recobro, exista un periodo de reconsolidación de la memoria. Según esto, cada vez que evocamos un recuerdo, su almacenamiento sería susceptible de sufrir modificaciones o interferencias durante el periodo de reconsolidación subsiguiente al del recobro (Sandi et al., 2001).

De esta manera se observa que la memoria no se establece en su forma definitiva inmediatamente después de la adquisición, por el contrario, ésta sufre un proceso de consolidación, por medio del cual la huella original vulnerable y frágil es progresivamente estabilizada en una memoria duradera y resistente a la perturbación a largo plazo (Kandel et al., 2000; McGaugh 1966, citado en Rossato, Bevilaqua, Medina, Iquierdo & Cammarota, 2007).

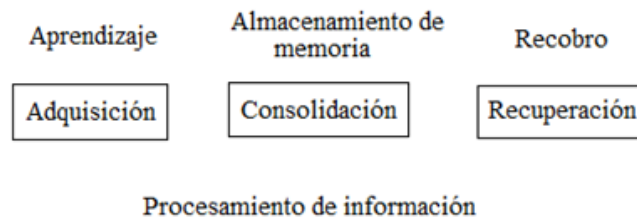


Figura 1. Diagrama esquemático de las fases de la memoria durante el procesamiento de la información. (Adaptado de Sandi & Pinelo-Nava, 2007).

Extinción

Otra de las fases de la memoria en la cual diferentes estudios se han centrado es la extinción, la cual involucra una situación en la que los animales son expuestos a variaciones ambientales y se evalúa su capacidad para modificar y ajustar su comportamiento a estas nuevas condiciones. Específicamente, la extinción hace referencia a la disminución de una respuesta condicionada a un estímulo, cuando el reforzamiento en consecuencia a esta respuesta es omitido (Quirk & Mueller, 2008).

La extinción ha sido estudiada experimentalmente desde los estudios de condicionamiento clásico de Pavlov. La observación realizada por Pavlov de que una respuesta extinguida a un estímulo condicionado (CS) se recuperaba espontáneamente con el paso del tiempo, indicaba que la extinción no borra la memoria condicionada, sino que actúa como una forma de inhibición de la misma, permitiendo comprender la extinción como un nuevo aprendizaje (Konorski, 1967 y Pavlov, 1927, citados en Quirk & Mueller, 2008). En el presente trabajo se entenderá la extinción como un proceso activo de aprendizaje a través del cual el animal aprende que ya no es válida una asociación previamente adquirida, de tal forma que crea y consolida nuevas memorias acerca de la pérdida de la relación entre estímulos (Gabriele & Packard, 2006) y conserva parcialmente la asociación inicial (Garelick & Storm, 2005).

Es importante diferenciar la extinción del olvido, ya que durante éste último la disminución en la respuesta puede ocurrir por el paso del tiempo y además no requiere de la presentación repetida del estímulo sin reforzamiento ante la respuesta (Domjan, 2010). Existe amplia evidencia acerca de la persistencia durante la extinción de las asociaciones inicialmente adquiridas y de su diferencia con el olvido. Esta evidencia incluye fenómenos como: *recuperación espontánea*, en donde al presentarse de nuevo el estímulo incondicionado (EI) pasado un tiempo después de la extinción, la respuesta condicionada (RC) reaparece aunque usualmente no reaparece con la misma fuerza (Bouton, 2002); *la readquisición*, donde un comportamiento aprendido y posteriormente extinguido, se readquiere con mayor facilidad en la segunda ocasión; y *la renovación*, donde a pesar de haber extinguido una respuesta, ésta reaparece al ubicar al sujeto en un nuevo contexto (Weidemann, 2005).

Varios mecanismos han sido propuestos con el fin de explicar la disminución de la respuesta condicionada durante la extinción, con este propósito Weideman (2005) recopila algunos de éstos mecanismos que pretenden dar cuenta del fenómeno de la extinción. Estas propuestas atribuyen la pérdida de la respuesta condicionada a varios factores: a) una disminución en la fuerza de la asociación entre los estímulos; b) la adquisición de una asociación nueva que compite con la asociación original; y c) un cambio en la configuración ambiental de la situación de adquisición a la de extinción,

conllevando a que la probabilidad de que se presente la respuesta aprendida disminuya al no ser generalizables las condiciones de estimulación para ambas situaciones.

Por otro lado, se sabe que durante la extinción se presentan reacciones emocionales aversivas, que incluyen algunas respuestas de tipo comportamental. Algunas de las respuestas observadas incluyen ataques a co-específicos en palomas, cerdos y monos, agresividad en el test de residente-intruso en ratones y comportamiento de mordida en ratas. Además de comportamientos agresivos también se ha observado un aumento en la variabilidad conductual, la cual incluye un aumento en la actividad general y comportamiento agitado, así como también un aumento en vocalizaciones ultrasónicas y respuestas de tipo ansiosas y de escape (Huston, de Souza Silva, Komorowski, Schulz & Topic, 2013). También ha sido propuesto que cuando ocurre un ensayo de extinción, se produce una respuesta emocional de frustración, la cual se presume es aversiva y contribuye al decline en la respuesta observada durante la extinción (Leslie, Shaw, McCabe, Reynolds & Dawson, 2004). Varios estudios han confirmado que un ensayo de extinción tiene efectos que se asemejan a aquellos observados durante eventos aversivos, es decir una promoción de la agresividad, que provee la motivación de escape de la situación en la cual no ocurre el reforzamiento, o la búsqueda de la terminación de la estimulación asociada con esta omisión de reforzamiento (Adelman, Maatsch, 1956, Azrin, Hutchinson, Hake, 1966, de Almeida, Mackintosh, 1974 y Rilling, Askew, Ahlskog, Kramer, 1969, citados en Leslie et al., 2004).

Teniendo en cuenta los resultados de varios estudios que evidenciaban este tipo de respuestas ante situaciones de extinción, Jeffrey Gray propuso la hipótesis frustración-ansiedad. La idea central es que el miedo y la frustración están mediados por funciones neuronales similares las cuales son llamadas por el autor Sistema de Inhibición Comportamental (SIC). En esta teoría, no solo los eventos aversivos sino el no-refuerzo o señales de no-refuerzo activan el sistema de lucha-huida-congelamiento el cual a su vez provee un input al sistema de inhibición comportamental que conlleva a efectos directos en el comportamiento. De esta forma, el SIC media la ansiedad la cual modera el repertorio conductual de varias formas, pero principalmente a través de la inhibición de comportamientos de aproximación (Leslie et al., 2004). La teoría de inhibición comportamental será abordada con mayor detalle más adelante en este trabajo.

Extinción de la memoria espacial

La extinción ha sido estudiada en todos los tipos de aprendizaje, sin embargo es de especial importancia el estudio de la extinción en el aprendizaje de tipo espacial, ya que si bien de forma experimental las condiciones ambientales son relativamente constantes, en el ambiente natural las condiciones ambientales (disponibilidad de alimento, rutas, depredadores, etc.) cambian y las conductas que antes eran efectivas, pueda que debido a cambios específicos dejen de serlo, evidenciando la importancia de la extinción de conductas previas.

Por medio del uso de diferentes protocolos e instrumentos, el aprendizaje espacial es susceptible de ser extinguido, ya sea impidiendo que la respuesta del animal termine con la estimulación aversiva, como en el caso del laberinto acuático de Morris (Lattal, Mullen & Abel, 2003; Lattal, Radulovic & Lukowiak, 2006) y el laberinto circular de Barnes (Cárdenas, 2009; Torres, 2006; Troncoso, Lamprea, Cuestas & Múnera, 2010; Vargas, 2009), o retirando el alimento de los brazos en el laberinto radial (Beck & Loh, 1990). Así mismo, la extinción del aprendizaje espacial también ha mostrado ser susceptible de recuperación espontánea o de reaparecer en contextos similares (Abel & Lattal, 2001; Lattal, Honarvar & Abel, 2004) lo que lleva a pensar que probablemente comparte mecanismos similares con la extinción de estos otros tipos de aprendizaje.

Al considerar la extinción como un proceso activo de aprendizaje, se plantean al menos tres fases: adquisición, consolidación y recuperación. La adquisición de la extinción es el aprendizaje inicial que ocurre cuando la respuesta condicionada disminuye durante una sesión de entrenamiento en extinción. Esta fase es seguida de una fase de consolidación, que dura varias horas, en la cual procesos fisiológicos y moleculares estabilizan una memoria de la extinción a largo plazo. Después de la consolidación, la presentación del estímulo condicionado extinguido, provoca la recuperación de la extinción, como se puede evidenciar dado los niveles bajos de respuesta condicionada. Una pobre recuperación de la extinción se caracteriza por altos niveles de la respuesta condicionada, reflejando una expresión de la memoria condicionada original. En cuanto a las estructuras cerebrales involucradas en cada una

de estas fases de la extinción, en general se incluyen el núcleo basolateral de la amígdala, la corteza prefrontal infralímbica y el hipocampo. Al parecer, cada una de estas estructuras y diferentes procesos moleculares, se involucran en fases particulares del nuevo aprendizaje de la extinción, siendo la amígdala basolateral y la sustancia gris periacueductal ampliamente involucradas en la adquisición; la amígdala basolateral, la corteza prefrontal en la consolidación; y las redes inhibitorias de la amígdala, el control cortical de la inhibición de ésta estructura y el hipocampo, en la recuperación de la extinción (Maren, 2011; Quirk & Mueller, 2008).

Mecanismos neurobiológicos de la memoria

Si el sistema nervioso fuera rígido y no se modificara, entonces sería imposible explicar las modificaciones comportamentales de los individuos en función de su experiencia previa. Sin embargo, actualmente existe gran cantidad de evidencia que demuestra las propiedades plásticas de las neuronas por las que en respuesta a distintas condiciones vitales, pueden modificarse distintos aspectos de su estructura o de su naturaleza química (Sandi et al., 2001). Como ya se mencionó anteriormente la memoria es considerada como un proceso que tiene diferentes estados, los cuales incluyen la adquisición, la consolidación y el recobro. Estudios recientes de las bases moleculares de estos procesos han encontrado que muchas señales moleculares están involucradas en varios estados de la memoria, pero en algunos casos, las vías moleculares pueden estar implicadas selectivamente sólo durante ciertos estados de la memoria (Abel & Lattal, 2001).

Como ya se mencionó anteriormente el hipocampo es una estructura ampliamente involucrada en la memoria. En esta estructura ha sido explorado un modelo sináptico de alteración en la eficacia sináptica: la potenciación a largo plazo (PLP). En 1966 Terje Lomo mostró que al suministrar estimulación eléctrica de alta intensidad en los axones que conducen información desde la corteza entorrinal hasta la circunvolución dentada se ocasionaba un aumento a largo plazo en la magnitud de los potenciales excitatorios postsinápticos en las neuronas postsinápticas. En otras palabras lo que Lomo descubrió fue que, una estimulación de alta frecuencia en cualquiera de las tres vías neuronales del hipocampo resulta en un aumento en la eficacia sináptica que puede

durar por horas o días. La mejor forma conocida de PLP es inducida por la activación del receptor de glutamato NMDA la cual da origen a una cascada de eventos que culminan en un aumento persistente en la fuerza sináptica. La fase de consolidación de la PLP depende de la activación de proteínas-quinasa que involucran la quinasa calcio-calmodulina (CaMK II), proteína quinasa A (PKA) y proteína-quinasa C (PKC) como ha sido demostrado usando inhibidores específicos de estas quinasas. Finalmente, para la fase de mantenimiento de la PLP se requiere de síntesis de proteínas y de ARNm. Este incremento en la fuerza sináptica durante la PLP ha sido explicado por al menos dos tipos de modificaciones que ocurren en la neurona: refuerzo de sinapsis individuales debido a la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica, y por otro lado la producción de nuevas sinapsis. Diferentes estudios farmacológicos han mostrado la participación de estos receptores, ya que tanto la respuesta eléctrica como la memoria han sido bloqueadas por medio del uso de antagonistas de los receptores NMDA y AMPA (Carlson, 2007; Gasparini, Govoni & Battaini, 1998).

Recordando lo mencionado anteriormente, la propuesta de O'Keefe y Dostrovsky en 1971 del hipocampo como mapa cognitivo y relacionándolo con la propuesta de la PLP como un modelo sináptico de memoria, es posible ver el vínculo entre esta estructura y este arreglo experimental en el procesamiento de la información para el almacenamiento de la memoria. Según la propuesta de O'Keefe y Dostrovsky la ubicación de un animal en un espacio particular es codificada en un patrón de disparo de células piramidales individuales, las mismas células que sufren PLP cuando sus vías aferentes son estimuladas eléctricamente. Cuando un animal se mueve en el espacio diferentes células de lugar en el hipocampo disparan; así, la posición del animal está señalada por el disparo de una única población de células de lugar en el hipocampo. Esto hizo pensar que los animales era capaces de crear un "campo de lugar", una representación interna del espacio que ocupan. Cuando un animal entra a un nuevo ambiente, nuevos "campos de lugar" se formarían en minutos, siendo estables por semanas o meses (O'Keefe & Dostrovsky, 1971).

Sin embargo, estudios recientes con animales modificados genéticamente han mostrado que ratones *knock -out* para el receptor de NMDA (específicamente para una

subunidad de este receptor en las células piramidales de la región CA1 del hipocampo) y otros con una mutación que producía una forma activa persistente de la quinasa calcio-calmodulina expresada en el hipocampo, presentan déficits en la PLP que no afectan la formación de “campos de lugar”. Aunque los campos de lugar formados en ausencia de PLP son más grandes y de contorno más borroso que los normales, la PLP no es requerida para la transformación de la información sensorial en campos de lugar. Sin embargo parece que la PLP es requerida para una buena sincronización de las propiedades de células de lugar y asegurar así su estabilidad en el tiempo. De esta forma, la evidencia ha mostrado que la PLP es un mecanismo sináptico para mantener un mapa espacial coherente y estable en el tiempo (Kandel et al., 2000).

Por otro lado en cuanto a la consolidación de la memoria, éste es un proceso dependiente de síntesis de proteínas que convierte información recientemente adquirida en huellas de memoria a largo plazo. El hipocampo, como ya se vio, juega un papel importante en el procesamiento de información espacial y estudios realizados en el laberinto acuático de Morris, han mostrado que la consolidación de la memoria espacial requiere de síntesis de proteínas en esta estructura (Izquierdo, Bevilaqua, Rossato, Bonini, Medina & Cammarota, 2006; Morris, Inglis, Ainge, Olverman, Tulloch, Dudai, & Kelly, 2006). Por ejemplo Riedel et al. (1999) utilizando un antagonista del receptor AMPA en el hipocampo encontraron que una inactivación a largo plazo durante la consolidación, interrumpe el desempeño en un test de retención en el laberinto acuático de Morris. Otros estudios realizados con lesión reversible han mostrado que a un nivel molecular existe una ventana temporal durante la consolidación. Por ejemplo, se ha observado que durante la consolidación de memorias de miedo condicionado, hay dos periodos sensibles a inhibidores de PKA y síntesis de proteínas: uno inmediatamente después del condicionamiento y otro, cuatro horas después. El primer periodo puede estar mediado por la activación del receptor NMDA, mientras que el segundo periodo puede estar mediado por la acción del sistema dopaminérgico (en Abel & Lattal, 2001). En un estudio realizado por Bonini, da Silva, Bevilaqua, Medina, Izquierdo y Cammarota en 2007, se observó que la inhibición de la proteína quinasa C (PKC) en la región CA1 del hipocampo dorsal antes del entrenamiento de una tarea espacial en el laberinto de Morris, bloquea la adquisición de esta tarea espacial y que cuando se bloquea inmediatamente después del entrenamiento (pero no 30 o 60 minutos después) se

bloquea la consolidación de la memoria espacial a largo plazo, evidenciando la participación de la PKC en la región CA1 del hipocampo en el proceso de consolidación de la memoria .

Por otro lado, existe evidencia que el receptor NMDA el cual es crítico para la formación de la memoria, parece no estar involucrado en el recobro de memorias previamente establecidas. Steele y Morris (1999) encontraron que el bloqueo del receptor NMDA en el hipocampo no tiene efecto en el recobro de una memoria espacial previamente establecida. De forma similar, las proteínas quinasas A y C (PKA y PKC) que juegan un papel importante en la adquisición y PKA en la consolidación, parecen no ser necesarias para el recobro de memorias de temor condicionado (en Abel & Lattal, 2001). De esta forma, pareciera que los mecanismos moleculares para la consolidación y el recobro son diferentes.

Septum Medial

Como se señaló anteriormente no sólo se han estudiado los efectos de intervenciones directas en el hipocampo sobre la memoria espacial, sino que también se ha hecho gran énfasis en el efecto que tienen intervenciones en los inputs aferentes del hipocampo en éste tipo de memoria. Una de las estructuras más importantes que proveen inputs al hipocampo es el septum medial.

El septum medial consiste en una serie de núcleos dentro de la pared interventricular medial del telencéfalo (región septal) con conexión bidireccional hacia el hipocampo (Figura 2). El esquema general de la división de la región septal describe cuatro grupos de núcleos basados en su ubicación anatómica dentro de ésta región. El grupo lateral contiene los núcleos septal lateral, septofimbrial, y septohipocampal. El complejo *septal medial* está conformado por el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal. El grupo posterior está conformado por el núcleo triangular y el núcleo del lecho de la comisura anterior y de la estría medular; finalmente, el núcleo del lecho de la estría terminal forma el grupo ventral (Greenstein & Greenstein, 2000).

Las aferencias y eferencias de la región septal siguen al menos cuatro rutas principales: el fornix, la estría terminal, el haz prosencefálico medial y la estría medular. Los grupos lateral y medial están conectados con el hipocampo vía fimbria/fornix, el grupo ventral está conectado con la amígdala a través de la estría terminal y el grupo caudal proyecta a través de la estría medular (Paxinos, 2004).

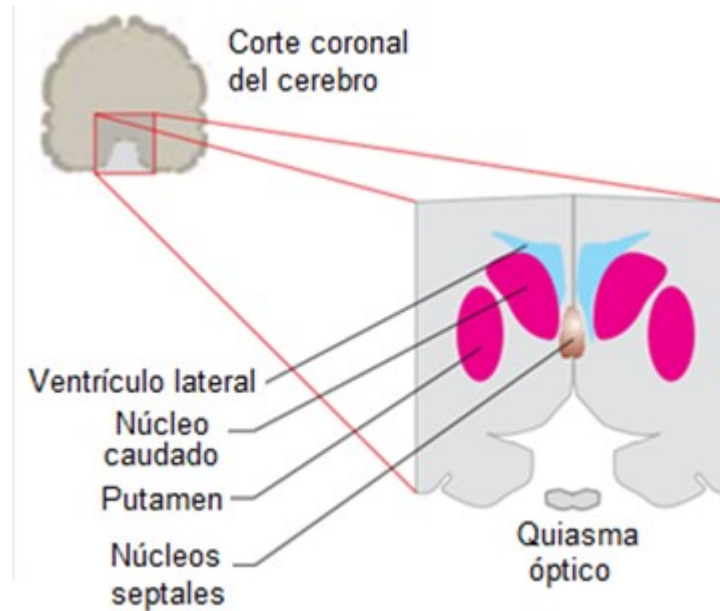


Figura 2. Esquema de la ubicación de los núcleos septales. (Adaptado de Greenstein & Greenstein, 2000).

En cuanto a las neuronas que conforman el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal se sabe de manera general que este grupo está conformado por al menos tres tipos heterogéneos de neuronas. Una de estas poblaciones está conformada por neuronas colinérgicas, las cuales contienen las enzimas colina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa. Otro grupo está formado por neuronas GABAérgicas, las cuales incluyen un subgrupo de inter-neuronas y otro grupo que proyecta hacia la corteza. Finalmente las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH por sus siglas en inglés) forman un tercer grupo, el cual está distribuido dentro del complejo septal medial de forma más caudal (Figura 3). El complejo septal medial, a través del haz procensefálico medial recibe del tallo cerebral abundantes aferencias que

contienen GABA, glutamato, acetilcolina, serotonina, dopamina y norepinefrina. El arreglo topográfico de estas aferencias aún no es claro, muchas de ellas pasan a través de estos núcleos para alcanzar el núcleo septal lateral, o continúan a través de la vía fimbria/fornix para alcanzar el hipocampo, pero usualmente inervan por el camino neuronas del complejo septal medial (Semba, 2000).

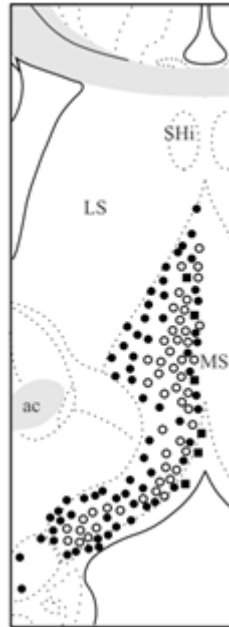


Figura 3. Dibujo ilustrando la distribución de neuronas colinérgicas (puntos negros), GABAérgicas (puntos blancos) y neuronas productoras de GnRH (cuadrados negros) en un nivel medial rostro-caudal del complejo septal medial. ac, comisura anterior; LS: núcleo septal lateral; MS: núcleo septal medial; SHi, núcleo septohipocampal (Paxinos, 2004).

El núcleo septal medial proyecta esencialmente a la formación hipocampal, y la distribución topográfica de estas proyecciones se caracteriza porque las células laterales en este núcleo envían sus axones principalmente a campos ventrales del hipocampo, mientras que las neuronas mediales proyectan hacia el hipocampo dorsal. El mayor neurotransmisor en estas vías es la acetilcolina, sin embargo muchas proyecciones del complejo septal medial son GABAérgicas (Paxinos, 2004). En cuanto al tipo de células que son inervadas por las proyecciones del septum medial, se sabe que las proyecciones GABAérgicas llegan preferiblemente a otras células GABAérgicas no piramidales como

las células en cesto del giro dentado y forman presumiblemente conexiones inhibitorias. Por otro lado, la terminación GABAérgica septal más grande se da en interneuronas localizadas en la capa polimórfica del hipocampo. Las proyecciones septales colinérgicas que llegan al giro dentado, inervan principalmente células granulares haciendo presumiblemente conexiones excitatorias (Andersen, Morris, Amaral, Bliss & O'keefe, 2007; Pignatelli, Beyeler & Leinekugel, 2010).

Por otro lado, el complejo septal medial recibe aferencias descendentes y ascendentes, sin embargo el mayor énfasis se ha hecho en las proyecciones directas del hipocampo. Así mismo, el complejo septal medial recibe inputs ascendentes del tallo cerebral, resaltando principalmente la proyección proveniente del hipotálamo, en particular del núcleo supramamilar, el núcleo posterior hipotalámico y áreas laterales de esta estructura (Paxinos, 2004).

El *sistema septo-hipocampal* el cual incluye el componente más grande de la región septal con los núcleos de los grupos laterales y mediales, ha atraído la atención de los investigadores. Esta vía septo-hipocampal consiste en una población heterogénea de neuronas, siendo las más prominentes las neuronas colinérgicas y GABAérgicas. Ambos tipos de neuronas proyectan al hipocampo vía fimbria/fornix, mientras que otra población de neuronas exclusivamente GABAérgicas constituyen interneuronas locales. Se sabe que lesiones del complejo septo-hipocampal o su componente el septum medial, produce déficits cognitivos severos y elimina la actividad eléctrica theta de la formación hipocampal esencial para el aprendizaje de tareas espaciales (Pang & Nocera, 1999). Adicional a esto, la pérdida progresiva de inputs colinérgicos hacia la formación hipocampal en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, parece influir en el deterioro de la memoria característico de esta enfermedad. Es así como los núcleos septales mediales han sido involucrados con un gran número de respuestas motoras, comportamentales y cognitivas (Sheehan & Numan, 2000 y Swanson & Risold, 2000, citados en Paxinos, 2004).

Ritmo theta hipocampal y septum

Como ya ha sido mostrado previamente en este trabajo, la actividad hipocampal ha sido fuertemente relacionada con el aprendizaje espacial. Sin embargo, la forma en

que el hipocampo codifica estos mapas espaciales, no es muy clara aún, aunque fenómenos como la PLP han sido postulados como mecanismos responsables de este proceso. Por otro lado, ha sido posible registrar algunos cambios espontáneos en la actividad eléctrica del hipocampo en relación a cambios en el comportamiento de un individuo, proporcionando probablemente un elemento vital en la formación de memoria espacial. En este sentido, durante la movilidad consciente, predomina en el hipocampo una actividad eléctrica irregular de gran amplitud, mientras que durante el aprendizaje espacial, navegación espacial, actividades locomotoras voluntarias dirigidas a la obtención de información (como caminar, mover la cabeza, manipular objetos o exploración visual) y durante la fase del sueño de movimientos oculares rápidos (o REM por sus siglas en inglés), predomina en el hipocampo una actividad rítmica lenta o ritmo theta (4 –10 Hz) (Orzeł-Gryglewska, Ku'smierczak & Jurkowlanec, 2010). Respecto a esto se ha encontrado que la supresión o alteración de la actividad theta del hipocampo afecta el desempeño de los animales en pruebas que requieren el establecimiento de mapas espaciales, así como también la facilitación de la inducción de plasticidad sináptica (Olvera-Cortés, Cervantes & González-Burgos, 2002; Wang, 2002).

Como ya se mencionó previamente la región septal y el hipocampo están recíprocamente conectados, siendo las células GABAérgicas y las colinérgicas los dos mayores componentes de esta proyección. Mientras las proyecciones colinérgicas llegan al giro dentado e inervan principalmente células granulares, las neuronas GABAérgicas inervan específicamente interneuronas GABAérgicas. Una subpoblación de las neuronas GABAérgicas objetivo, proyecta de vuelta al septum medial e inervan preferencialmente la población GABAérgica de ésta estructura (Dragoi, Carpi, Recce, Csicsvari & Buzsáki, 1999). Numerosos estudios han mostrado que en el cerebro intacto, el ritmo theta hipocampal depende críticamente de la integridad de los inputs aferentes provenientes del septum medial. Un ejemplo de esto, es lo encontrado cuando el ritmo theta hipocampal es eliminado por medio de lesión en fimbria-fornix, ya que a pesar de esto, el ritmo en el disparo persiste en las células del septum medial (Andersen et al., 1979, Petsche et al., 1962 citados en Wang, 2002).

Algunos estudios han mostrado que las células del septum medial tiene la propensión intrínseca de oscilar a una frecuencia theta, sugiriendo que un output coordinado de la población GABAérgica y colinérgica es el responsable de poner en fase

neuronas del hipocampo (Dragoi et al., 1999). En general, se puede decir que las proyecciones colinérgicas septales actúan a través de receptores muscarínicos modulando lentamente la excitabilidad de neuronas hipocampales, mientras que las células GABAérgicas actúan como marcapasos a través de la transmisión sináptica mediada por receptores rápidos de tipo GABA_A. Específicamente, las aferencias GABAérgicas del septum medial imponen un ritmo en las células GABAérgicas del hipocampo, que en consecuencia marcan el ritmo de disparo de las neuronas piramidales de manera fásica (Wang, 2002).

Septum Medial, Hipocampo, Memoria, Emoción y Exploración

En cuanto al papel de la conexión entre el septum medial y el hipocampo en la memoria, varios estudios han mostrado que bloqueadores colinérgicos (como la escopolamina) administrados sistémicamente perturban el aprendizaje de tareas espaciales aprendidas en intervalos cortos de tiempo, mientras que compuestos inhibidores de acetilcolinesterasa (como la fisostigmina) facilitan la ejecución de esas tareas (Deutsch, 1971 y Alpern & Marriott, 1973, citados en Lamprea, 2003). Otros estudios han aportado evidencia adicional acerca del papel que tienen los mecanismos colinérgicos que operan en el sistema septo-hipocampal, mostrando que la infusión de agonistas muscarínicos directamente en el septum medial provocan ritmos theta continuos en el hipocampo, facilitando el aprendizaje y la memoria tanto en ratas viejas como en ratas jóvenes (Wu, Shanabrough, Leranath & Alreja, 2000). Adicionalmente, se ha observado que la infusión de éstos agonistas muscarínicos en el septum medial aminora la amnesia inducida por la escopolamina administrada sistémicamente, sugiriendo que este núcleo es un lugar crítico para los efectos nemónicos de las drogas muscarínicas (Alreja, Wu, Liu, Atkins, Leranath & Shanabrough, 2000; Wu et al., 2000).

Otra línea de investigación interesada en el componente GABAérgico del sistema septo-hipocampal ha mostrado que la activación de receptores GABA en el septum medial conlleva a un deterioro de la memoria en una variedad de tareas de aprendizaje y memoria, muy probablemente a través de un efecto sobre el hipocampo (Krebs-Kraft, Wheeler & Parent, 2001; Pang & Nocera, 1999).

Uno de los compuestos utilizados para la investigación del papel de la conexión septum medial-hipocampo en la memoria es el Muscimol (5-Aminomethyl-3-

hydroxyisoxazole), el alcaloide de mayor presencia en muchos de los hongos del género *Amanita*, especialmente en la subespecie *Amanita muscaria* (Michelot & Melendez-Howell, 2003). Éste compuesto actúa como un agonista del receptor GABA_A y ha sido comúnmente utilizado para producir estados amnésicos temporales en roedores ya que permite realizar una inactivación reversible y localizada en diferentes áreas cerebrales (Majchrzak & Di Scala, 2000; Ramirez, Buzzetti & Savage, 2005). De hecho, la inyección de este agonista GABAérgico presenta varias ventajas, ya que contrario a los bloqueadores de canales de sodio (como la tetrodotoxina) o anestésicos locales (como la lidocaína), los cuales previenen la ocurrencia de potenciales de acción tanto de neuronas locales como de fibras vecinas, el muscimol sólo inactiva neuronas locales. Otra de las ventajas que tiene el uso de este compuesto es que sus efectos comportamentales pueden observarse pocos minutos después de su inyección y pueden durar hasta varias horas, permitiendo así un amplio uso de pruebas comportamentales después de la inyección (Edeline, Hars, Hennevin & Cotillon, 2002).

Estudios en los que se ha inactivado temporalmente el septum medial a través de la microinyección de éste fármaco a una concentración de 1.0 o 5.0 nmol antes de los ensayos de entrenamiento (3 ensayos por día durante 4 días) han mostrado un deterioro significativo en el aprendizaje espacial en el laberinto de Morris, provocando también un deterioro en la recuperación de la tarea evidenciado en una cantidad menor de tiempo en el cuadrante objetivo en una sesión de nado libre sin plataforma (Brioni, Decker, Gamboa, Izquierdo & McGaugh, 1990). De igual forma, usando éste mismo laberinto se ha encontrado no sólo una latencia de escape mayor durante el entrenamiento en animales tratados con muscimol, sino también latencias de escape mayores al ser evaluados en intervalos de demoras más largas, proponiendo que la administración intraseptal de muscimol no afecta la retención evaluada después de una demora corta, pero afecta la retención evaluada a demoras más largas (Nagahara & McGaugh, 1992). Finalmente, otro estudio realizado ya no con Muscimol sino con tetrodotoxina (TTX) reveló que la inactivación temporal del núcleo septal medial antes del entrenamiento, pero no pos-entrenamiento, deterioró la adquisición de una memoria espacial de referencia y que además esta inactivación reversible indujo un deterioro parcial de la recuperación de la navegación espacial en ratas sobreentrenadas (Rashidy-Pour, Motamedi & Motahed-Larjani, 1996). La evidencia en general ha mostrado que la disfunción del sistema septum medial-hipocampo durante el entrenamiento de la tarea

afecta la adquisición de la memoria, sin embargo parece poco probable que tenga un efecto sobre su consolidación. Por otro lado, esta disfunción parece afectar la recuperación de la memoria, en especial en tareas de memoria espacial (Rashidy-Pour et al., 1996).

La mayoría de los estudios reportados en la literatura sobre el papel de la conexión septum medial-hipocampo en el almacenamiento y recuperación de la información han sido realizados en tareas con un amplio entrenamiento, y la intervención en el sistema septo-hipocampal ha sido realizada antes de este entrenamiento, lo cual dificulta la diferenciación del papel de este sistema en la adquisición, consolidación y recuperación de la información adquirida. Este hecho puede inducir de alguna manera a variaciones en las interpretaciones de los resultados y por lo tanto dificultades en la propuesta de modelos que expliquen los fenómenos. Al respecto, ha sido propuesto intervenir antes o inmediatamente después de la adquisición de la información para observar los efectos sobre la consolidación, e intervenir justo antes de la recuperación de la memoria para ver el efecto de la intervención sobre esta fase del procesamiento de la información (Abel & Lattal, 2001; McGaugh & Izquierdo, 2000).

Por otro lado, una gran cantidad de evidencia ha mostrado que el septum también está implicado en el miedo y la ansiedad. Por ejemplo, se ha observado que la ablación o inhibición farmacológica de esta área reduce las reacciones de miedo en ratas no entrenadas, sugiriendo que el septum juega normalmente un papel en el control de la ansiedad (Treit & Menard, 2000). Específicamente, se ha encontrado que lesiones electrolíticas o excitotóxicas del septum medial producen efectos de tipo ansiolítico en el laberinto en cruz elevado (aumento en la exploración de los brazos abiertos). Estos efectos ansiolíticos fueron producidos también cuando la actividad septal fue inhibida por medio de infusión intraseptal de muscimol o midalozam, un fármaco ansiolítico de tipo benzodiazepínico (Treit & Menard, 2000; Treit & Pesold, 1990). Funcionalmente, de acuerdo a la teoría de Gray, el septum y el hipocampo actúan conjuntamente en el control de la ansiedad, como ha sido evidenciado por la similitud entre los efectos de lesiones septales o hipocampales en paradigmas tradicionales de aprendizaje aversivo y en el efecto de drogas ansiolíticas en los mismo paradigmas. Estructuralmente, una

interacción entre septum e hipocampo en la regulación de la ansiedad es posible dadas las múltiples interconexiones entre estas dos áreas. Teniendo en cuenta estas conexiones, diferentes estudios sugieren que el sistema colinérgico hipocampal regula la ansiedad a través de una interacción con el sistema GABAérgico septal (Degroot & Treit, 2003; Gray & McNaughton, 2000).

De acuerdo a lo propuesto por Gray & McNaughton (2000) el sistema septo-hipocampal detecta el conflicto entre dos o más objetivos, así como también una incongruencia entre lo esperado y lo experimentado. La ansiedad es un estado suscitado por una amenaza posible pero no presente y es principalmente controlada de acuerdo a esta teoría, por el sistema septo-hipocampal, el cual está interconectado con otras estructuras como la amígdala. Este estado de ansiedad principalmente producido por estas situaciones de conflicto o incongruencia, intenta ser resuelto por medio de la inhibición de ciertos comportamientos predominantes (aproximación o evitación), produciendo esta respuesta ante señales de castigo, omisión de recompensa, estímulos novedosos, situaciones de escape o de amenaza (Gray & McNaughton, 2000; Lamprea, Garcia & Morato, 2010).

Muchos autores han propuesto al hipocampo como una estructura involucrada en funciones espaciales. Sin embargo, muchos de los déficits espaciales pueden ser explicados no en términos de deficiencia espacial, sino de una forma más básica, diciendo que al ser excluido el hipocampo, también es eliminado el sistema inhibitorio que intenta resolver el conflicto entre objetivos competitivos, o incongruencias entre lo experimentado y lo esperado. Lo anterior, podría llevar a creer que es un déficit dentro del dominio de lo espacial, pero podría ser en realidad un déficit entre intentar analizar dos o más objetivos competitivos o situaciones incongruentes, del tal forma que este déficit en realidad puede deberse a que el animal no puede escoger a donde ir debido a estas ambigüedades o incongruencias (p.e intentar escapar de la situación en general, pistas sensoriales, pistas ambientales, omisión de recompensa, estímulos novedosos etc.). La resolución de este conflicto o ambigüedad, no solo involucra la inhibición de algunos comportamientos, sino también un aumento en el alertamiento (ya que el animal debe estar preparado para cambios repentinos entre la aproximación y el escape de un

riesgo potencial que puede volverse manifiesto), así como también un aumento en la atención que puede incluir una observación detallada del ambiente acompañada de comportamientos de evaluación de riesgo (Gray & McNaughton, 2000).

Finalmente, en cuanto a la relación septum medial-hipocampo y el comportamiento exploratorio, diferentes estudios han mostrado que por lo general lesiones en el septum medial conllevan a una disminución en la actividad exploratoria. Kohler y Srebro (1980) mostraron que lesiones electrolíticas del septum medial suprimían la exploración de un campo abierto al que los animales podían acceder desde la caja hogar y que además reducía la actividad locomotora. Así mismo, se ha reportado que las lesiones del septum medial producen una disminución en la exploración tanto de objetos nuevos como neutros, así como de los niveles de actividad locomotora en general (Myhrer, 1989). Adicionalmente, ha sido demostrado que lesiones del septum medial disminuyen la actividad total en un campo abierto, especialmente en el área central, al igual que el comportamiento exploratorio en general (Lee, Lin, & Yin, 1988, citados en Lamprea, Cárdenas, Silveira, Walsh & Morato, 2003). En un estudio realizado por Lamprea, Cárdenas, Silveira, Walsh y Morato (2003) se mostró que la lesión del septum medial con 192 IgG-Saporin (SAP, inmunotoxina específica para neuronas colinérgicas) conllevó a una clara disminución en el comportamiento exploratorio de todas las áreas del campo abierto, apoyando la evidencia previa. Los autores de forma adicional, señalan que los animales tratados con SAP persisten en explorar el campo abierto durante los 5 minutos de exposición, mostrando menos habituación respecto a los animales controles, sugiriendo que el tratamiento con SAP también conlleva a un déficit en el procesamiento espacial, tal como ha sido reportado previamente.

Ahora bien, teniendo en cuenta que evidencia previa ha mostrado que el hipocampo y sus aferencias, están íntimamente relacionadas con la memoria espacial y que además el ritmo theta hipocampal es crucial para el correcto desempeño en tareas de éste tipo, sería relevante evaluar cómo la inactivación temporal de uno de los mayores inputs hipocampales que además regula el ritmo theta de esta estructura podría afectar la recuperación de una tarea de memoria espacial. De la misma forma, resulta interesante evaluar también como esta inactivación afecta las respuestas comportamentales que un

organismo evidencia luego de estar expuesto a un cambio inesperado en las contingencias de su entorno. De esta forma, se propone utilizar como estrategia para inactivar temporalmente el mayor input hipocampal una microinyección de Muscimol en el septum medial para evaluar su efecto en la memoria espacial. Puntualmente, se propone usar una tarea en la cual puede evaluarse tanto la memoria espacial como la extinción de la misma, el Laberinto Circular de Barnes. El uso de este laberinto ha mostrado que luego del aprendizaje, los animales pueden recuperar la información adquirida veinticuatro horas antes y que además pueden ser entrenados en la extinción de esta tarea.

De esta forma, teniendo en cuenta toda la evidencia mostrada anteriormente es posible plantear como hipótesis que la conexión bidireccional entre el septum medial y el hipocampo y sus componentes colinérgico y GABAérgico, cumplen un papel vital tanto en la recuperación, como en la extinción de tareas de memoria espacial. Debido a esto, es posible esperar que ante una inactivación temporal del septum medial, el desempeño de los animales se vea afectado tanto en la recuperación como en la extinción de la memoria espacial en el laberinto circular de Barnes.

1. Justificación

La mayoría de los animales incluido el ser humano, tienen la capacidad de orientarse en el espacio y organizar su comportamiento en relación con el entorno en el que se encuentran. El aprendizaje y la memoria espacial se relacionan con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que le permite a los organismos desenvolverse en el espacio de una forma adecuada (Vicens et al., 2003). Sin embargo, no sólo es importante que los organismos aprendan estas características del ambiente, sino que también puedan modificar su comportamiento en consecuencia a cambios en esta configuración espacial. La extinción es el proceso mediante el cual un organismo ajusta el comportamiento previamente adquirido dadas nuevas demandas ambientales (Bouton, Westbrook, Corcoran & Maren, 2006).

El aprendizaje y la memoria espacial han sido ampliamente estudiados por medio del uso de modelos animales, los cuales a través de varios instrumentos de evaluación comportamental y manipulaciones experimentales han permitido conocer más acerca de este tipo de memoria y sus bases neurobiológicas (Carrillo-Mora et al., 2009), en especial, este tipo de investigaciones han resaltado la importancia del funcionamiento del hipocampo para una adecuada ubicación espacial (Olton, Walker & Gage, 1978; McGaugh, 2000). Por otro lado, con el uso de otras intervenciones ha sido posible evidenciar que algunos factores externos como la exposición a estrés, pueden alterar la ejecución de los animales en diferentes tareas que evalúan la memoria espacial (Salehi, Cordero & Sandi, 2010; Sandi & Pinelo-Nava, 2007).

A pesar del amplio trabajo realizado con el fin de evaluar la memoria espacial, sus bases neurobiológicas, las ventanas temporales en las que es sensible y las intervenciones con las cuales puede verse afectada, existe poca evidencia acerca del papel de otras estructuras relacionadas con el hipocampo que pueden ser críticas para el aprendizaje y la memoria espacial.

Uno de los inputs más importantes del hipocampo, es la conexión directa y bidireccional con el septum medial. Esta conexión además de ser el principal input hipocampal, también ha sido identificada como el regulador del ritmo theta de esta estructura, el cual ha sido ampliamente relacionado con el aprendizaje y la memoria de diferentes tareas (Buzsáki & Moser, 2013). Sin embargo, la mayoría de estudios que han evaluado el papel del septum medial en la memoria espacial lo hacen a través de intervenciones previas o posteriores al entrenamiento, lo cual dificulta las conclusiones acerca del papel de esta estructura sobre la recuperación de la memoria espacial.

De la misma forma, aunque la extinción es un fenómeno comportamental ampliamente conocido y que le permite a los organismos adaptar su comportamiento a un ambiente cambiante (Bouton, 2004; Lattal et al., 2006), la mayoría de estudios se han centrado en el papel del hipocampo en este nuevo aprendizaje. Estos estudios acerca de la extinción han sido principalmente realizados con el uso de condicionamiento aversivo (con un choque eléctrico como estímulo incondicionado), probablemente porque provee resultados robustos, sin embargo tal como han señalado otros autores, es importante estudiar la extinción en otras formas de aprendizaje (McCabe, Shaw, Atack, Street, Wafford, Dawson, Reynolds & Leslie, 2004).

De esta forma, aunque existe un amplio cuerpo teórico acerca del aprendizaje y la memoria espacial, no existe evidencia previa que evalúe el papel del septum medial directamente sobre la recuperación y extinción de una tarea de memoria espacial en el Laberinto circular de Barnes, por lo tanto la realización del presente trabajo aportara información valiosa acerca del papel de esta estructura en la memoria espacial.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la inactivación temporal del septum medial en la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el Laberinto circular de Barnes.

2.2 Objetivos Específicos

1- Evaluar los efectos comportamentales de la administración intraseptal del agonista GABAérgico Muscimol 15 minutos antes de la prueba de recuperación de memoria a largo plazo en un ensayo en el cual la caja de escape se encuentra disponible.

2- Evaluar los efectos comportamentales de la administración intraseptal del agonista GABAérgico Muscimol antes de la prueba de recuperación de la memoria a largo plazo sobre la extinción de la memoria espacial, realizada en un único ensayo de extinción de 4 minutos inmediatamente después de la prueba de recobro de la memoria.

3. Hipótesis

1- Se espera que, si el septum medial es crítico para el funcionamiento del hipocampo y esta estructura es vital para el aprendizaje y la memoria espacial, entonces la inactivación temporal del septum medial por medio de la administración intraseptal del agonista GABAérgico Muscimol 15 minutos antes de la prueba de recuperación de la memoria a largo plazo tenga un efecto deletéreo en el recobro de la memoria.

2- Se espera que, si el óptimo funcionamiento del hipocampo (mediado por el funcionamiento del septum medial) es necesario para un adecuado proceso de extinción de la memoria espacial, entonces la inactivación temporal del septum medial por medio de la administración intraseptal del agonista GABAérgico Muscimol antes de la prueba de recuperación de la memoria a largo plazo, tenga un efecto sobre la extinción de esta tarea en un único ensayo de extinción de cuatro minutos.

4. Método

4.1 Sujetos experimentales

Fueron utilizadas 20 ratas Wistar macho de $289,99 \pm 18,25$ gramos de peso (promedio \pm desviación) y aproximadamente 3 meses de edad, provenientes del Bioterio de Producción del Instituto Nacional de Salud (Bogotá D.C.). Los animales fueron alojados en cajas de polietileno (41 cm de largo X 34 cm de ancho X 25 cm de alto) en grupos de cuatro animales por caja antes de los procedimientos quirúrgicos y posteriormente fueron separados para evitar posibles molestias en las cánulas, manteniendo dos animales por caja. Durante todo el experimento, los animales tuvieron acceso libre a agua y alimento y a condiciones controladas de temperatura e iluminación, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luces encendidas a las 7:00 a.m.). Todos los procedimientos se realizaron entre las 7:00 a.m. y la 1:00 p.m., periodo durante el cual se evita el pico de liberación endógena de corticosterona (Jozsa, Olah, Cornélissen, Csernus, Otsuka, Zeman, Nagy, Kaszaki, Stebelova, Csokas, Pan, Herold, Bakkenc & Halberg, 2005; Malisch, Breuner, Gomes, Chappell, & Garland, 2008). Con el fin de que los animales se acostumbraran a las condiciones del bioterio del laboratorio, no fueron manipulados durante al menos los primeros cuatro días de llegada salvo para las labores de limpieza, este periodo es denominado *aclimatación*. Tres días antes del inicio del protocolo de entrenamiento, los animales fueron manipulados por el experimentador de forma individual por un periodo de 5 minutos cada uno, con el fin de disminuir la ansiedad en los animales como consecuencia de la manipulación y evitar que esto pudiera afectar el desarrollo de los experimentos.

4.2 Instrumentos

Como modelo para el estudio de la memoria espacial, fue utilizado el laberinto circular de Barnes (Barnes, 1979), el cual consiste en una plataforma circular de 1.22 m de diámetro, elevada a 80 cm del suelo, con 18 agujeros equidistantes (9,5 cm de diámetro) ubicados en la periferia separados a 20° y cuyo centro se encuentra a 10 cm del borde de la plataforma. Uno de los agujeros comunica con una *caja de escape* (24 cm de largo x 8,75 cm de ancho x 10 cm de altura), ubicada debajo de la plataforma, la cual puede ser emplazada y retirada de cualquiera de los agujeros. Otro elemento del laberinto, es la *caja de salida* (construida con acrílico blanco, 17 cm de diámetro x 15 cm de alto) en la cual son ubicados los animales al inicio de cada ensayo en el centro de la plataforma y que es retirada a través de un sistema de poleas, permitiendo que los animales exploren el laberinto mientras están expuestos a una luz intensa emitida por dos bombillas de 150-W ubicadas en el techo de la cabina y a un ruido blanco de 90 dB, los cuales son eliminados de la situación una vez el animal entra a la caja de escape o ha transcurrido un tiempo determinado. Adicionalmente, la cabina experimental contaba con estímulos visuales o claves espaciales extra-laberínticas, que sirven como pistas para el aprendizaje de la tarea (ver Figura 4).

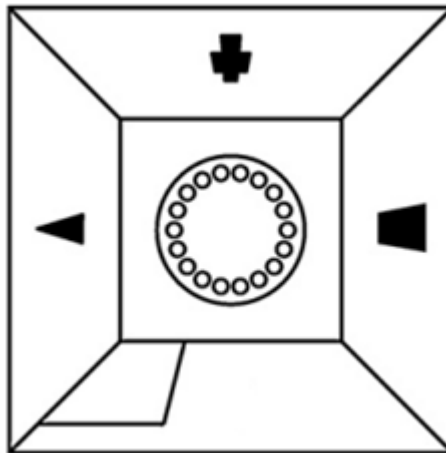


Figura 4. Vista en perspectiva superior de la cabina experimental, mostrando la ubicación del laberinto y de los estímulos visuales utilizados como claves espaciales. (Tomado de Vargas-López, Lamprea y Múnera, 2011)

4.3 Procedimiento

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las condiciones del experimento (control o cirugía) y luego del tiempo de recuperación de los animales sometidos a cirugía, todos los animales fueron entrenados individualmente según el siguiente protocolo:

Habitación al instrumento

Los sujetos fueron transportados desde su caja hogar hasta la sala experimental en una caja de transporte plástica cubierta por otra caja de icopor para disminuir los efectos de ruido, olores y otros estímulos durante el traslado. En la cabina experimental (que siempre estuvo iluminada con luz roja de 20-W), cada uno de los animales estuvo expuesto durante dos minutos a: 1) la caja meta sin emplazar en ningún agujero y sobre una superficie plana; 2) la caja meta emplazada en uno de los agujeros del laberinto y 3) la caja de salida. En el intervalo entre cada elemento del laberinto, los animales fueron puestos durante un minuto en una caja de plástico, denominada *caja de consolidación*. Al finalizar los animales fueron llevados a su caja hogar.

Adquisición de la tarea espacial

Veinticuatro horas después de terminada la habitación se realizó el entrenamiento de la tarea. Antes de iniciar el entrenamiento se seleccionó aleatoriamente un agujero donde se emplazaría la caja meta; esta posición se mantuvo constante para todos los ensayos para cada animal y varió entre animales. Para esta fase los animales fueron retirados de su caja hogar, llevados en la caja de transporte hasta la cabina experimental (iluminada con luz roja de 20-W) y fueron ubicados en la caja de consolidación, en la cual permanecieron por un período de dos minutos. Pasado este tiempo los animales fueron ubicados en la caja de salida por un período de 30 segundos. Trascorrido este intervalo, fue activado el sistema de sonido y se encendieron las luces, al tiempo que la caja de salida fue retirada por medio de un sistema de poleas para permitir la exploración libre del animal. El ensayo finalizó cuando el animal se introdujo por sí mismo en el agujero que lo conducía a la caja de escape, o cuando se cumplieron cuatro minutos de exploración, en cuyo caso el animal fue conducido cuidadosamente

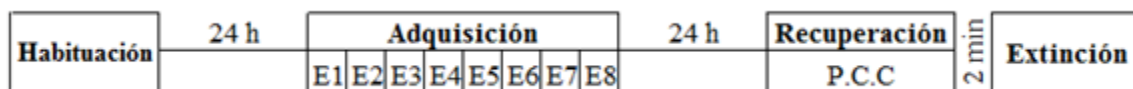
por el experimentador al agujero correspondiente, después de lo cual la luz y el sonido fueron apagados. Una vez dentro de la caja de escape, el animal permaneció allí durante un minuto y luego fue llevado a la caja de consolidación por cuatro minutos antes de comenzar un nuevo ensayo, periodo en el cual se limpió el laberinto con alcohol etílico al 10% para borrar rastros de olor. La sesión de entrenamiento constó de un total de 8 ensayos.

Recuperación de la tarea espacial

Veinticuatro horas después del entrenamiento se probó el aprendizaje de la tarea exponiendo al animal a un único ensayo idéntico a cualquier ensayo de adquisición.

Extinción de la tarea espacial

Dos minutos después de la recuperación de la tarea espacial se dio inicio al ensayo de extinción. La condición de esta fase fue la omisión de la caja de escape por lo cual ésta no fue emplazada en el laberinto. El animal fue puesto en el laberinto a un único ensayo donde permaneció durante cuatro minutos expuesto a la luz y al ruido blanco sin poder escapar. Terminado este tiempo se apagaron la luz y el sonido y el animal fue regresado a su caja hogar en el bioterio (Figura 5 y Figura 6).



I.E.E: 4 minutos

Figura 5. Diagrama esquemático del procedimiento general desde la fase de habituación, hasta la extinción. E1-E8: Ensayos de entrenamiento; P.C.C.: Prueba con caja (prueba de recuperación); I.E.E.: Intervalo entre ensayos.

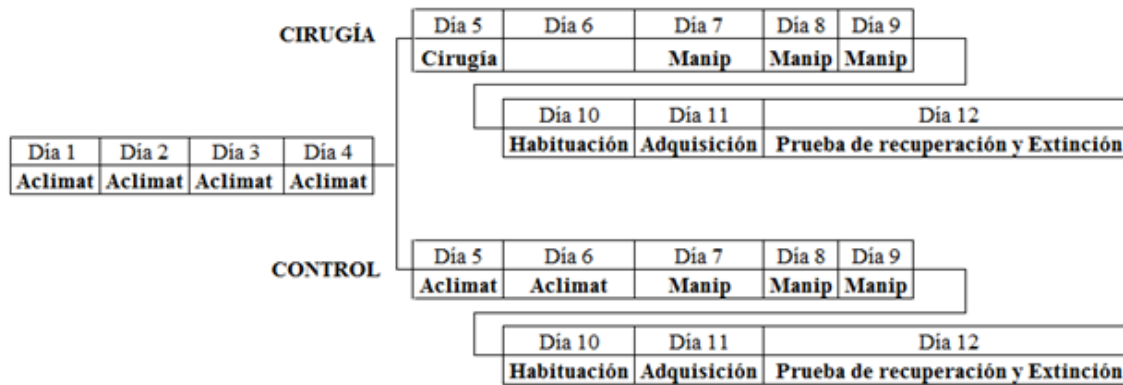


Figura 6. Diagrama del protocolo general del experimento desde la llegada de los animales al bioterio hasta la prueba de recuperación, señalando el día de cirugía y recuperación de esta para los animales del grupo cirugía. Aclimat: Aclimatación; Manip: Manipulación; Cirugía: Implantación cánulas.

4.4 Cirugía

Los animales que fueron sometidos a cirugía, fueron anestesiados con una mezcla de Ketamina (100mg/kg a un volumen de 1ml/kg) y Xilaxina (10mg/kg a un volumen de 0.5ml/kg). Una vez el animal alcanzó el nivel de anestesia necesario, fue fijado en un marco estereotáxico (Insight Equipamentos) y fue realizada una incisión en el cuero cabelludo dirigida justo encima de la línea de Bregma; una vez el cuero cabelludo estuvo abierto, se procedió a limpiar la superficie expuesta del cráneo del animal. Por medio de un taladro apropiado, se realizó un orificio por el cual se introdujo el soporte para cánula de acero inoxidable dirigiéndolo hacia las siguientes coordenadas AP= +0.6mm, ML = \pm 0.3mm y DV = -4.8 mm, las cuales se determinaron con la ayuda del atlas de Paxinos y Watson (2007) (Figura 7). Una vez ubicada la guía para cánula en la posición deseada se procedió a aplicar cemento dental para fijar la cánula al cráneo del animal. Una vez seco el cemento, la guía para cánula fue retirada y en la cánula fija al cráneo se introdujo un alambre de menor calibre y menor tamaño que permaneció ahí hasta el día de la inyección intracerebral con el fin de evitar la entrada de impurezas. Las cánulas fueron hechas con agujas hipodérmicas de calibre estandarizado (22G) con una longitud de 14mm con el fin de alcanzar el núcleo septal medial.

Durante la cirugía a los animales se les administró 0.02 ml de Meloxic (Meloxicam) 0.5% subcutáneo disuelto en solución salina para un volumen final de 0.5 ml

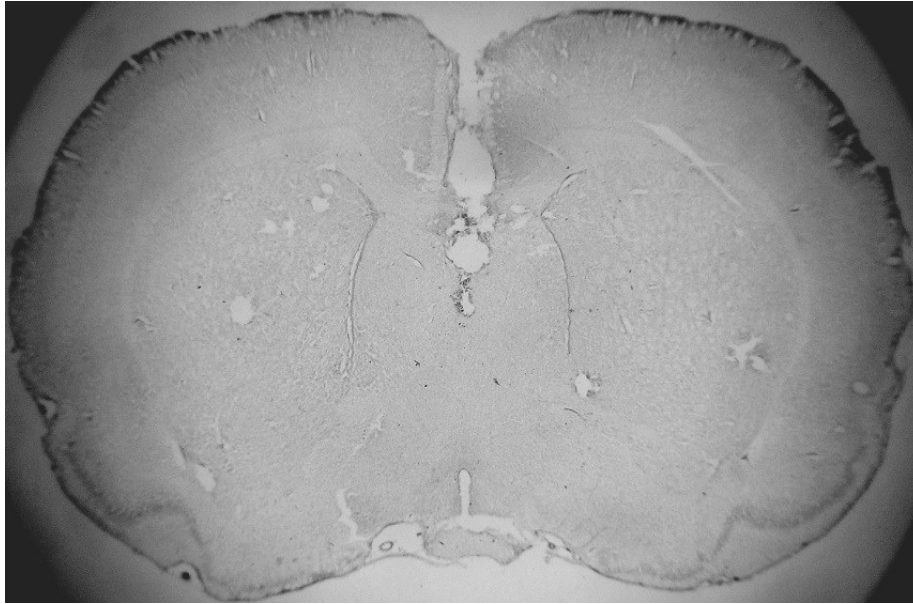


Figura 8. Tinción de Nissl para cortes coronales. La fotografía muestra un corte representativo a nivel del septum medial (aproximadamente AP: +0.6mm), evidenciando la trayectoria de la cánula y el sitio de inyección.

4.5 Fármacos

Siete días después de la cirugía estereotáxica, los animales recibieron 15 minutos antes de la prueba de recuperación de la memoria espacial (PCC) una dosis del agonista GABAérgico Muscimol (Sigma-Aldrich, USA) disuelto en solución salina (0.9%) en el caso de los animales del grupo experimental Muscimol, o solución salina (0,9%) en el caso de los animales del grupo vehículo. Los procedimientos de inyección intraseptal para todos los animales fueron iguales, tal como se describe a continuación. El volumen final inyectado por animal en cada una de las condiciones fue de 1 μ l. El Muscimol o la solución salina fueron inyectados manualmente a través de una aguja conectada a una jeringa Hamilton de 10 μ l por medio de un catéter de polietileno. La aguja de inyección se extendía 1mm más allá del extremo de la cánula, con lo cual se evitan daños en la estructura objetivo. La concentración de muscimol (1 μ g/ μ l 0.5 nmol) y el volumen inyectado (1 μ l) se basaron en estudios anteriores (Majchrzak & Di Scala, 2000; McEown & Treit, 2010; Parent & Gold, 1997). Las inyecciones siempre se llevaron a cabo a una tasa de 1 μ l/min, y al final de la infusión la aguja fue dejada en el sitio de la inyección durante 1 min adicional para permitir la difusión total de las sustancias (Figura 9).

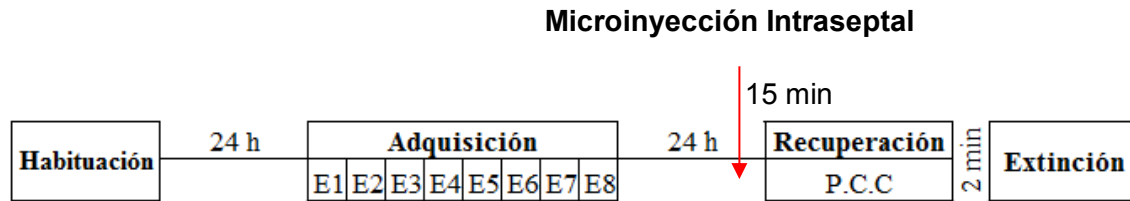


Figura 9. Protocolo del experimento, incluyendo el momento de la intervención farmacológica.

4.6 Tipo de Investigación y Diseño

Este estudio es de tipo experimental y se llevó a cabo mediante un diseño de grupos independientes expuestos a medidas repetidas cuya variable independiente fue la inyección intraseptal de muscimol antes de la recuperación de la memoria de una tarea espacial en el laberinto de Barnes.

Los grupos fueron distribuidos de la siguiente forma:

1. Control ($n=7$): Corresponde a los animales sin implante de cánulas y sin ningún tratamiento experimental. Estos animales fueron manipulados, habituados, sometidos al entrenamiento de la tarea, la prueba de recuperación y extinción de la misma.
2. Vehículo ($n=7$): Grupo de animales a los cuales se les implantó la cánula, y recibieron microinyección intraseptal de 0,1 μ l de solución salina 15 minutos antes de la prueba de recuperación.
3. Muscimol ($n=6$): Grupo de animales a los cuales se les implantó la cánula, y recibieron microinyección intraseptal de 0,1 μ l de Muscimol 15 minutos antes de la prueba de recuperación.

Durante la adquisición de la tarea y la prueba de recuperación de la memoria, el aprendizaje y la memoria fueron determinados por los siguientes indicadores:

- Latencia de escape: Tiempo en segundos desde el inicio del ensayo hasta que el animal entró a la caja de escape emplazada en el agujero meta.
- Latencia al primer agujero: Tiempo en segundos desde el inicio del ensayo hasta la primera exploración a cualquier agujero.

- Distancia total recorrida: Medida en centímetros que representa el recorrido total del animal en la plataforma.
- Frecuencia de errores: Número de exploraciones a agujeros diferentes al agujero de escape.
- Errores Ponderados: Índice que valora la magnitud del error cometido por el animal en función de su distancia del agujero de escape. Se calculó la distancia entre cada agujero explorado y el agujero de escape. Los agujeros más cercanos al agujero de escape tuvieron un valor menor que aquellos más alejados. Es una medida más precisa que el error bruto porque considera la proximidad o lejanía del agujero de escape.
- Velocidad media: Distancia recorrida dividida por la latencia de escape (en cm/s).
- Frecuencia de exploraciones totales: Número de exploraciones a todos los agujeros.
- Distancia media a meta: Promedio de longitud de la trayectoria entre agujeros explorados. Para esta medida se toma la distancia total dividida entre el número de agujeros explorados. Esta variable da información acerca de que tan cercana al azar es la exploración que realiza el animal durante el ensayo.

Durante la extinción, los indicadores evaluados fueron:

- Frecuencia de exploración total, incluyendo el agujero entrenado como agujero de escape.
- Frecuencia de exploración al agujero entrenado previamente como agujero de escape
- Frecuencia y tiempo de exploración de la periferia del laberinto.
- Tiempo de acicalamiento.
- Frecuencia y tiempo de exploración a cada uno de los agujeros del laberinto durante el ensayo de extinción. Para éste análisis y los que siguen a continuación, el agujero entrenado como agujero de escape fue numerado como agujero 0 con el propósito de una representación gráfica normalizada, de tal forma que los agujeros restantes fueron numerados del 1 al 9 en el sentido de las manecillas del reloj y del -1 al -8 en el sentido contrario.
- Análisis por sector: Frecuencia y tiempo de exploraciones de agujero distribuida en dos sectores: *Sector 1*: exploraciones al agujero que fue meta

durante el entrenamiento y los agujeros adyacentes (uno a la izquierda y uno a la derecha). *Sector 2*: exploraciones de los 15 agujeros restantes agrupados en sectores de 3 agujeros por sector (ver Figura 10). Para hacer comparables los dos sectores, se dividió el número total de exploraciones del sector dos entre 5.

- Análisis por sector por minuto: análisis de frecuencia y tiempo de exploración de los sectores uno y dos, durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción.
- Discriminación del sector uno: frecuencia y tiempo de exploración del agujero entrenado como agujero de escape comparado con el promedio de exploración de dos agujeros adyacentes a éste (uno a la derecha y uno a la izquierda).
- Discriminación del sector uno por minuto: análisis de la frecuencia y tiempo de exploración del agujero entrenado como meta y dos adyacentes, durante cada uno de los cuatro minutos de la prueba de extinción.

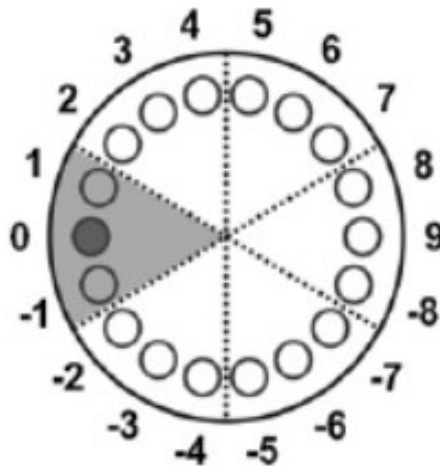


Figura 10. División virtual del laberinto circular de Barnes por sectores. El área gris representa el sector 1; el área blanca representa el sector 2. La numeración de los agujeros está normalizada con respecto a la distancia del agujero meta (tomado de Vargas et al., 2010).

4.7 Análisis Estadístico

Los datos comportamentales se analizaron estadísticamente usando el programa Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc., San José, California, EUA) o Microsoft® Office Excel (2010), éste último se utilizó en el caso de las *pruebas t* para muestras independientes o muestras pareadas que cumplieran los criterios de normalidad, debido a que este programa a diferencia del Sigma Stat 3.5 permite calcular el valor de t y la probabilidad para una prueba de una cola. Las pruebas con una cola eran necesarias para este estudio ya que las hipótesis planteaban una dirección específica del efecto del muscimol, de tal forma que una prueba t de una cola provee en este caso un mayor poder para detectar un efecto real de deterioro del muscimol sobre la memoria, al no evaluar el efecto en la otra dirección.

Para comparar el desempeño de los sujetos a través de los ensayos en la fase de adquisición se realizaron análisis de varianza empleando ANOVA de dos vías de medidas repetidas con grupo y ensayo como factores. Por otro lado, para la prueba de recuperación a largo plazo se realizaron análisis de varianza empleando ANOVA de una vía. Tanto para los análisis de adquisición como de la prueba de recuperación, las pruebas fueron tanto paramétricas como no paramétricas según cumplieran los criterios de normalidad y homogeneidad de varianza. Se usaron como pruebas *post hoc* los métodos de comparaciones múltiples Holm-Sidak o Tukey, dependiendo de si el análisis era o no paramétrico. También se hicieron *pruebas t* cuando se cumplieron los criterios de normalidad y homogeneidad de varianza, o las pruebas U de Mann-Whitney o Wilcoxon en caso de no cumplir con estos criterios.

En el análisis realizado entre el desempeño de los animales en la prueba de recuperación y el ensayo ocho de entrenamiento se utilizaron pruebas *t-pareadas* tanto paramétricas como no paramétricas según cumplieran los criterios de normalidad y homogeneidad de varianza.

Para los análisis realizados durante el ensayo de extinción se realizaron análisis de varianza por medio de ANOVA de una vía para los análisis entre grupos, así como también ANOVA de dos vías de medidas repetidas con grupo y agujero como factores para la exploración de todos los agujeros. También se realizaron *pruebas t* para muestras independientes entre grupos en algunos de los indicadores.

Finalmente en el análisis por sector durante el ensayo de extinción o durante cada minuto, se llevó a cabo análisis de varianza por medio de ANOVA de una vía, así como también pruebas *t-pareadas* para cada grupo en cada sector. Por otro lado, se llevaron a cabo pruebas *t-pareadas* para la exploración dentro del sector uno durante todo el ensayo de extinción o durante cada minuto de este ensayo. En todos los casos, se llevaron a cabo sus respectivas pruebas no paramétricas en caso de no cumplir los criterios de normalidad y homogeneidad de varianza.

Las tablas y gráficas fueron realizadas en Microsoft® Office Excel 2010 y representan en todos los casos el promedio y el error estándar de la media (SEM). Para todas las pruebas se tomó como nivel de significancia un $\alpha = 0,05$.

4.8 Consideraciones Éticas

Las condiciones de alojamiento, la totalidad de los procedimientos experimentales, de cirugía, de decapitación y la disposición de los residuos biológicos y químicos se realizaron considerando la normativa nacional: Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Ley 84 del 27 de diciembre de 1989, e internacional: normativa de la Unión Europea (8616091EU) y los Institutos Nacional de Salud de los Estados Unidos de América para los procedimientos en el manejo y cuidado de animales de laboratorio. Con respecto a la aplicación de las normas anteriormente citadas, cabe hacer las siguientes aclaraciones: 1) Todos los procedimientos experimentales fueron sometidos a la consideración de un Comité de Ética, conformado según lo estipulado en el artículo 26 de la Ley 84 de 1989; 2) Se garantizó que todo el personal encargado del cuidado y manejo de los animales de experimentación tuviera conocimiento y experiencia en los procedimientos; 3) Para garantizar la seguridad de los investigadores, la manipulación de los residuos contaminados producidos durante la experimentación se realizó usando bata, gorro, guantes de nitrilo, tapabocas y gafas de protección; 4) Los cadáveres de los animales usados en esta investigación fueron incinerados en el horno de incineración Eco Capital según lo dispuesto por el Sistema de Gestión Ambiental de la Universidad Nacional de Colombia.

Teniendo en cuenta que el presente trabajo se realizó bajo la normatividad que regula el trabajo experimental con animales, es importante resaltar que la realización del mismo también se ajustó a las alternativas propuestas por Russel y Burch acerca de las

técnicas que replacen el uso de animales, reduzcan su número y refinen los métodos existente para disminuir el dolor o malestar de los animales (Principio de las 3R's) (Mrad de Osorio, 2006). En el caso particular de éste trabajo, se tuvieron muy en cuenta las alternativas de reducción que describen métodos para obtener niveles comparables de información, a partir del uso de pocos animales. Teniendo presente el principio de reducción, se usaron únicamente los animales necesarios para obtener una diferencia estadísticamente significativa en el indicador de aprendizaje, una vez logrado este indicador no se utilizaron animales adicionales.

5. Resultados

Los animales incluidos en el análisis final de resultados en la fase de adquisición fueron $N=20$ ($n=7$ grupo control; $n=13$ grupo cirugía) y $N=20$ ($n=7$ grupo control, $n=7$ grupo vehículo y $n=6$ grupo muscimol) en los análisis de la prueba de recobro y el ensayo de extinción. Se excluyeron aquellos animales en los cuales la cánula estaba mal ubicada, o cuya ejecución se encontrara dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media en el ensayo 8 de adquisición.

5.1 Adquisición

La Figura 11 presenta el tiempo de llegada al agujero meta a lo largo de los ensayos de adquisición. Al realizar un ANOVA de dos vías de medidas repetidas con grupo y ensayo como factores se observó que no se encontró un efecto en el factor grupo ($F_{(1,7)}= 0.12$, $p=0.72$), si en el factor ensayo ($F_{(1,7)}= 7.55$, $p<0.001$) pero no una interacción grupo x ensayo ($F_{(1,7)}= 1.46$; $p=0.18$). Las pruebas pos hoc mostraron que en el grupo control la latencia de escape es menor con respecto al ensayo uno a partir del ensayo tres, mientras que en el grupo cirugía solamente es menor en los ensayos siete y ocho.

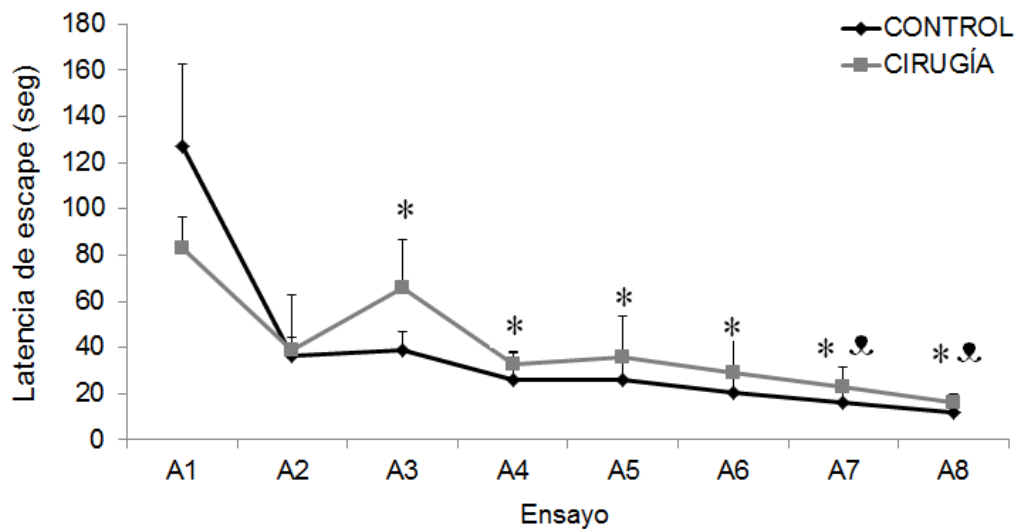


Figura 11. Promedio (\pm SEM) en segundos de la latencia de escape a lo largo de los ensayos de adquisición para el grupo control y grupo cirugía. (*) $p < 0.05$ con respecto al ensayo 1 de adquisición para el grupo control. (☠) $p < 0.05$ con respecto al ensayo 1 de adquisición para el grupo cirugía.

La Figura 12 presenta otros indicadores de ejecución durante el entrenamiento. En cuanto a la latencia al primer agujero se observa que no hay una diferencia entre los grupos ($F_{(1,7)} = 0.57$; $p = 0.45$), si hay un efecto en el factor ensayo ($F_{(1,7)} = 14.03$, $p < 0.001$) y hay una interacción grupo \times ensayo ($F_{(1,7)} = 4.41$; $p < 0.001$). Las pruebas pos hoc mostraron que en el grupo control hay una disminución de la latencia al primer agujero que se observa a partir del ensayo dos con respecto al ensayo uno, mientras que en el grupo cirugía esta disminución se observa solamente en los dos últimos ensayos. Adicionalmente en la interacción grupo \times ensayo se observa que los dos grupos son diferentes entre sí en la latencia al primer agujero en el ensayo uno, mostrando que los animales con cirugía en el primer ensayo de adquisición inician más rápidamente la exploración del laberinto en comparación con las animales del grupo control, sin embargo a pesar de ser diferentes en el primer ensayo los animales de los dos grupos a medida que avanza el entrenamiento van de forma más directa a explorar los agujeros en busca de la caja de escape (Figura 12A). En el indicador de distancia recorrida no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($F_{(1,7)} = 0.46$; $p = 0.503$), si se encontró un efecto del factor ensayo ($F_{(1,7)} = 2.57$; $p = 0.01$), pero no una interacción entre

grupo x ensayo ($F_{(1,7)} = 1.08$; $p=0.37$). Las pruebas pos hoc mostraron que no existen diferencias entre los ensayos para el grupo control, mientras que para el grupo cirugía hay una disminución de la distancia recorrida a partir del ensayo seis con respecto al ensayo uno (Figura 12B); en el indicador de la frecuencia de errores de agujero no se encontró una diferencia entre los grupos ($F_{(1,7)} = 0.06$; $p=0.80$), así como tampoco un efecto en el factor ensayo ($F_{(1,7)} = 2.01$; $p=0.059$), ni tampoco una interacción grupo x ensayo ($F_{(1,7)} = 0.69$; $p=0.67$). Aunque el ANOVA no arrojó una diferencia entre los ensayos, se realizó una prueba *t-pareada* entre el ensayo uno y el ensayo ocho para cada grupo y se encontró que en el grupo control esta diferencia está muy cerca de ser significativa ($t_{(6)} = 1.83$; $p= 0.058$), por su parte el grupo cirugía muestra que la frecuencia de errores en el ensayo ocho es menor respecto al ensayo uno ($t_{(12)} = 3.12$; $p= 0.004$) (Figura 12C). Por otro lado, para el indicador de errores ponderados tampoco se encontró una diferencia entre los grupos ($F_{(1,7)} = 0.007$; $p=0.93$), pero si se observó un efecto en el factor ensayo ($F_{(1,7)} = 2.73$; $p=0.01$), pero no una interacción grupo x ensayo ($F_{(1,7)} = 1.08$; $p=0.37$). Sin embargo, aunque las pruebas pos hoc no mostraron diferencias significativas entre los ensayos para cada grupo, se realizaron pruebas *t-pareadas* entre el ensayo ocho y ensayo uno y se encontró que los errores ponderados durante el ensayo ocho son significativamente menores respecto al ensayo uno en el grupo control ($t_{(6)}=2.22$; $p=0.03$) y en el grupo cirugía ($t_{(12)} = 3.24$; $p= 0.003$) (Figura 12D). Estos resultados evidencian una tendencia de los dos grupos en la disminución de frecuencia de errores y errores ponderados, revelando una exploración cada vez más precisa de los agujeros y mostrado por lo tanto un proceso de aprendizaje de la ubicación del agujero de escape.

En el indicador de velocidad media no se encontró una diferencia entre los grupos ($F_{(1,7)} = 1.09$; $p=0.30$), si se observó un efecto en el factor ensayo ($F_{(1,7)} = 6.87$; $p<0.001$), pero no se observó una interacción grupo x ensayo ($F_{(1,7)} = 0.89$; $p=0.50$). Las pruebas pos hoc mostraron que en el grupo control la velocidad media es menor en los ensayo siete y ocho respecto al ensayo uno, mientras que en el grupo cirugía no se observa ninguna diferencia entre los ensayos. Sin embargo al realizar una prueba *t-pareada* entre el ensayo ocho y el ensayo uno en el grupo cirugía se observó que la velocidad media de los animales es menor en el ensayo ocho ($W_{(13)} = -83.000$; $p=0.004$) mostrando así que los dos grupos al final de la sesión de entrenamiento son más rápidos en su ejecución (Figura 13A).

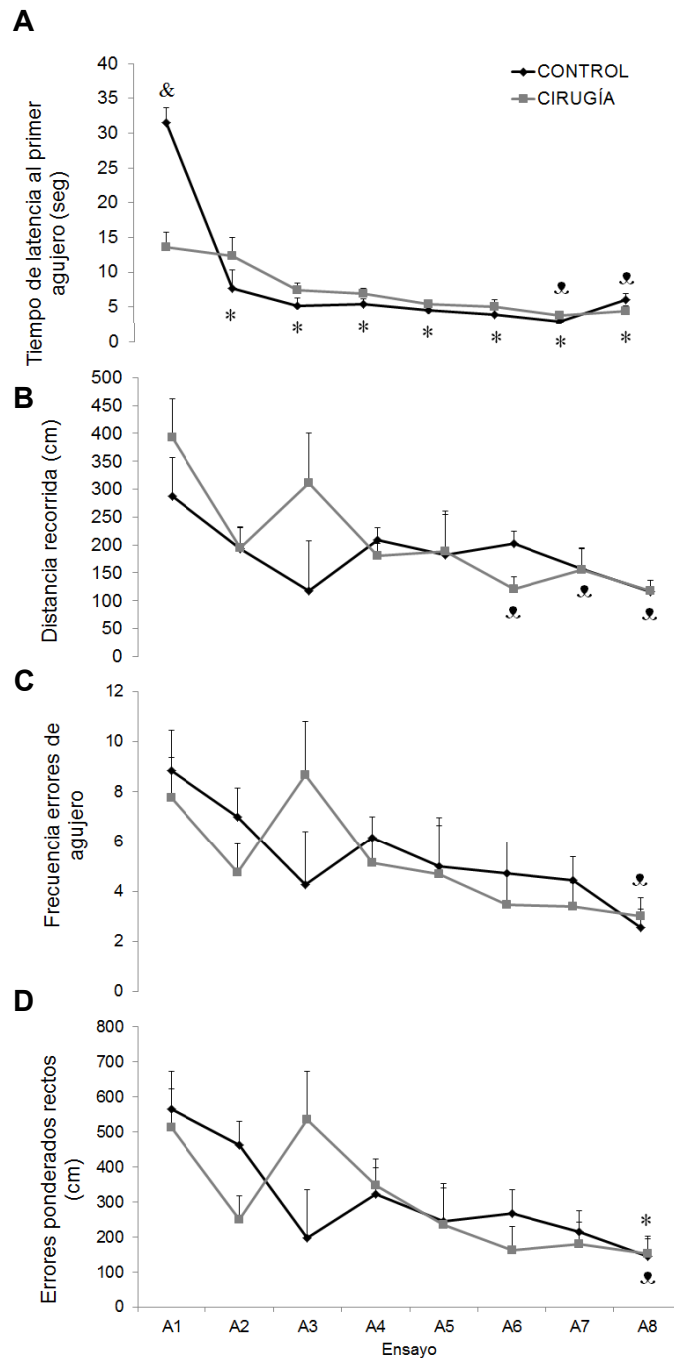


Figura 12. Promedio (\pm SEM) de (A) tiempo de latencia al primer agujero; (B) distancia total recorrida en el laberinto; (C) número de errores de exploración; (D) errores cometidos con respecto a la distancia del agujero meta. Todas las medidas comparan la ejecución a lo largo de los ensayos de adquisición. (*) $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo de adquisición del grupo control. (x) $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo de adquisición del grupo cirugía. (&) $p < 0.05$ con respecto al grupo control.

En el indicador de frecuencia de exploraciones totales no se encontró una diferencia entre los grupos ($F_{(1,7)}=0.04$; $p=0.83$), tampoco un efecto en el factor ensayo ($F_{(1,7)}=1.96$; $p=0.06$), ni una interacción grupo x ensayo ($F_{(1,7)}=0.69$; $p=0.67$). A pesar de este resultado, con el fin de determinar diferencias significativas específicamente entre los ensayos uno y ocho en este indicador, se realizaron pruebas *t-pareadas* entre estos ensayos para cada grupo y se encontró que para el grupo control no se observa una diferencia significativa ($t_{(6)}=1.79$; $p=0.06$), mientras que en el grupo cirugía sí se evidencia una menor frecuencia de exploraciones en el ensayo ocho respecto al ensayo uno ($t_{(12)}=2.94$; $p=0.003$) (Figura 13B). Es importante resaltar que hay una clara tendencia de los dos grupos a los largo de la sesión de entrenamiento de encontrar más directamente el agujero de escape sin necesidad de explorar otros agujeros.

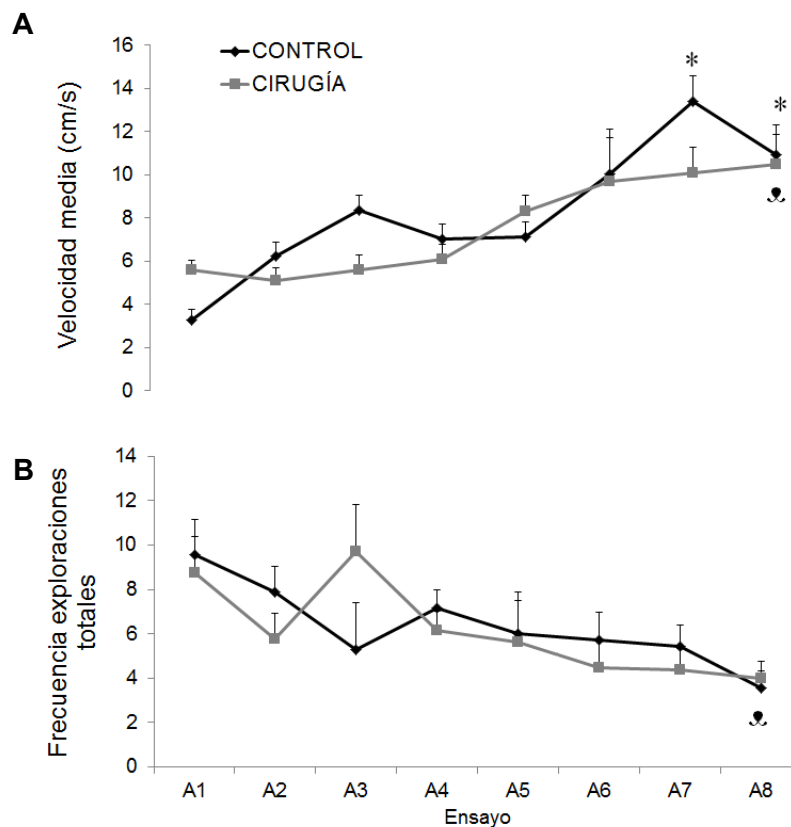


Figura 13. Promedio (\pm SEM) de (A) velocidad media y (B) frecuencia de exploraciones totales. Todas las medidas comparan la ejecución a lo largo de los ensayos de

adquisición. (*) $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo de adquisición del grupo control. (x) $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo de adquisición del grupo cirugía.

Por último, en la medida de distancia media a meta que representa la comparación de la distancia recorrida por los animales en comparación con la distancia que en promedio recorren los animales control en el primer ensayo, la cual refleja una exploración azarosa ya que es la primera exposición al laberinto, el análisis mostró que los animales del grupo control presentan una exploración al inicio de la adquisición al parecer azarosa (ensayo uno: $T_{(7)} = 56.000$; $p = 0.71$, ensayo dos: $T_{(7)} = 49.000$; $p = 0.71$, ensayo cuatro: $T_{(7)} = 49.000$; $p = 0.71$, cinco: $T_{(7)} = 49.000$; $p = 0.71$, seis: $T_{(7)} = 49.000$; $p = 0.71$), excepto en el ensayo tres ($T_{(7)} = 35.000$; $p = 0.02$), y que sólo se modifica la final de la sesión de entrenamiento evidenciando una menor distancia media a meta respecto al azar en los ensayos siete ($T_{(7)} = 35.000$; $p = 0.02$) y ocho ($T_{(7)} = 35.000$; $p = 0.02$); por su parte el grupo cirugía muestra un perfil similar, ya que al inicio de la sesión de entrenamiento no hay una diferencia significativa con el azar excepto en el ensayo dos y cinco (ensayo uno: $T_{(13)} = 195.000$; $p = 0.29$, ensayo dos: $T_{(13)} = 130.000$; $p = 0.01$, ensayo tres: $T_{(13)} = 195.000$; $p = 0.29$, ensayo cuatro: $T_{(13)} = 195.000$; $p = 0.29$, ensayo cinco: $T_{(13)} = 130.000$; $p = 0.01$) y al final de la sesión de entrenamiento si hay una menor distancia media a meta respecto a lo que sería una exploración azarosa, excepto en el ensayo siete (seis: $T_{(13)} = 130.000$; $p = 0.01$, siete: $T_{(13)} = 143.000$; $p = 0.07$ y ensayo ocho: $T_{(13)} = 130.000$; $p = 0.01$) evidenciando un recorrido cada vez más preciso hacia el agujero meta (Figura 14).

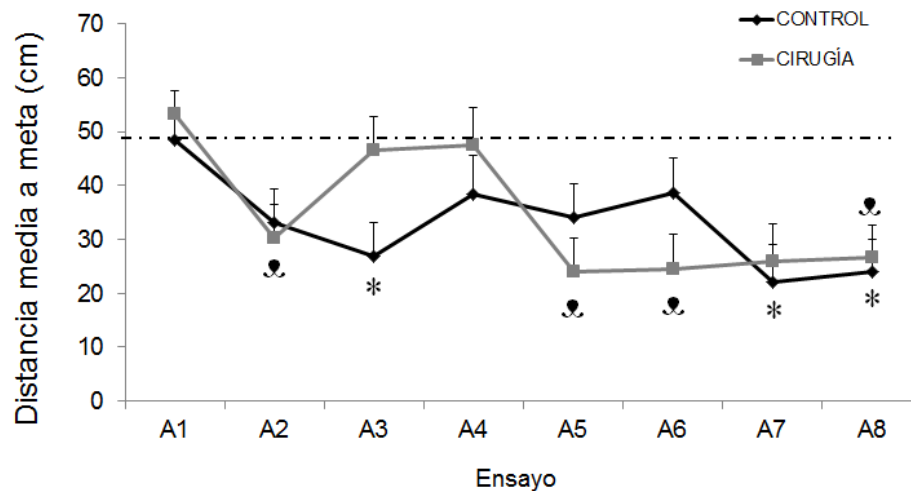


Figura 14. Promedio (\pm SEM) de distancia media a meta. La línea punteada representa la distancia que en promedio recorrieron los animales control en el primer ensayo (lo cual refleja una exploración azarosa ya que es la primera exposición al laberinto). La medida compara la ejecución con esta medida de azar a lo largo de los ensayos de adquisición. (*) $p < 0.05$ con respecto a una exploración azarosa para el grupo control. (☠) $p < 0.05$ con respecto a una exploración azarosa para el grupo cirugía.

En conjunto, los resultados presentados durante la fase de adquisición muestran que existe una reducción significativa entre el ensayo uno y el ensayo ocho en los indicadores de latencia de escape, latencia al primer agujero, errores ponderados, velocidad media, distancia media a meta para todos los animales y en la distancia recorrida, frecuencia de errores y exploraciones para el grupo cirugía, lo que sugiere que al final del entrenamiento los animales son más rápidos y precisos en la búsqueda del agujero de escape. Aunque en los demás indicadores no existen diferencias significativas, si hay una tendencia hacia una disminución en los indicadores de distancia recorrida, frecuencia de errores y exploraciones totales para el grupo control que permite sugerir que los animales aprendieron la tarea, es decir aprendieron a ubicar espacialmente el agujero que los conduciría a la caja de escape y les permitía escapar del contexto aversivo del laberinto. Es importante mencionar que las diferencias encontradas en el perfil de aprendizaje entre los animales control y cirugía pueden deberse a la manipulación adicional que recibieron los animales del grupo cirugía en consecuencia a este procedimiento. De igual manera es importante tener en cuenta que

el tamaño de los dos grupos es diferente, ya que el grupo cirugía tiene casi el doble de animales que el grupo control y esto puede afectar las comparaciones realizadas.

5.2 Recuperación a largo plazo (PCC)

Para el análisis de la prueba de recuperación realizada 24 horas después del entrenamiento, previa administración de vehículo o muscimol (en los grupos cirugía) se utilizaron 20 animales: grupo control ($n=7$); grupo vehículo ($n=7$); grupo muscimol ($n=6$). Al realizar una comparación entre los grupos para los diferentes indicadores se encontró en primer lugar que la latencia de escape del grupo muscimol es significativamente más alta en comparación con los animales del grupo control ($H_{(2)}= 6.24$; $p=0.04$) y dado que el ANOVA no reveló una diferencia significativa entre los grupos vehículo y muscimol pero la existencia de esta era bastante sugestiva, se realizó una *prueba t* para muestras independientes en donde también se observó una diferencia del grupo muscimol con el grupo vehículo ($t_{(11)}= -2.31$; $p=0.02$) mostrando en ambos casos una mayor latencia de llegada al agujero de escape (Figura 15).

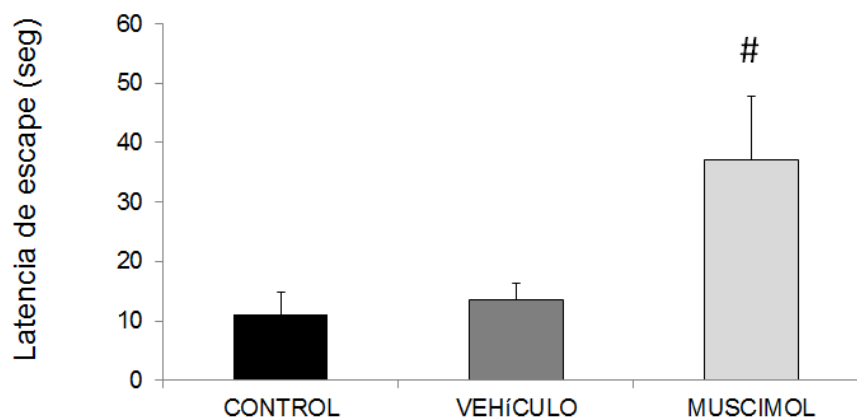


Figura 15. Promedio (\pm SEM) latencia de escape para cada uno de los grupos en la prueba de recuperación a largo plazo (PCC). (#) $p<0.05$ con respecto al grupo control y el grupo vehículo.

Para otros indicadores como latencia al primer agujero ($H_{(2)}= 1.32$; $p=0.51$) y velocidad media ($F_{(2)}= 1.41$; $p= 0.27$) no se encontraron diferencias significativas entre los

grupos, evidenciando que los animales tratados con vehículo o muscimol no presentan una alteración motora que afecte su ejecución.

Por otro lado, en los indicadores de distancia recorrida ($H_{(2)}= 7.36$; $p=0.02$), errores de agujero ($H_{(2)}= 7.33$; $p=0.02$), errores ponderados ($H_{(2)}= 7.55$; $p=0.02$) y frecuencia de exploraciones totales ($H_{(2)}= 7.33$; $p=0.02$) hay una diferencia entre grupos, las pruebas *pos hoc* muestran que el grupo muscimol presenta indicadores significativamente más altos a los del grupo control en todas estas medidas. Aunque el ANOVA no reveló una diferencia significativa entre los grupos vehículo y muscimol para ninguno de los indicadores, dado que esta diferencia parecía factible, se realizaron *pruebas t* para muestras independientes con las que se pudo observar que sí existen indicadores significativamente mayores en el grupo muscimol para distancia recorrida ($t_{(11)}= -2.09$; $p=0.03$), errores ponderados ($t_{(11)}= -1.87$; $p=0.04$), errores de agujero ($t_{(11)}= -1.78$; $p=0.05$) y frecuencia de exploraciones totales ($t_{(11)}= -1.78$; $p=0.05$). Los resultados en estos indicadores demuestran que el grupo muscimol es significativamente diferente de ambos grupos control y vehículo, evidenciando indicadores más altos que pueden reflejar una ejecución alterada probablemente debido a un déficit en la memoria espacial (Figura 16).

En la figura 17 se muestra el indicador de distancia media a meta. Este indicador que representa la distancia recorrida por los animales en comparación con la distancia que en promedio recorrieron los animales control en el primer ensayo de adquisición (lo cual refleja una exploración azarosa ya que es la primera exposición al laberinto), muestra que el grupo control es significativamente menor que este valor ($T_{(7)}= 35.000$; $p=0.02$), mientras que los animales tratados con vehículo ($T_{(7)}=42.000$; $p=0.20$) o con muscimol ($T_{(7)}= 56.000$; $p=0.71$) no presentan esta diferencia; sin embargo es importante resaltar el hecho que el grupo muscimol se encuentra por encima del nivel de azar, mientras que el vehículo se mantiene por debajo de este nivel.

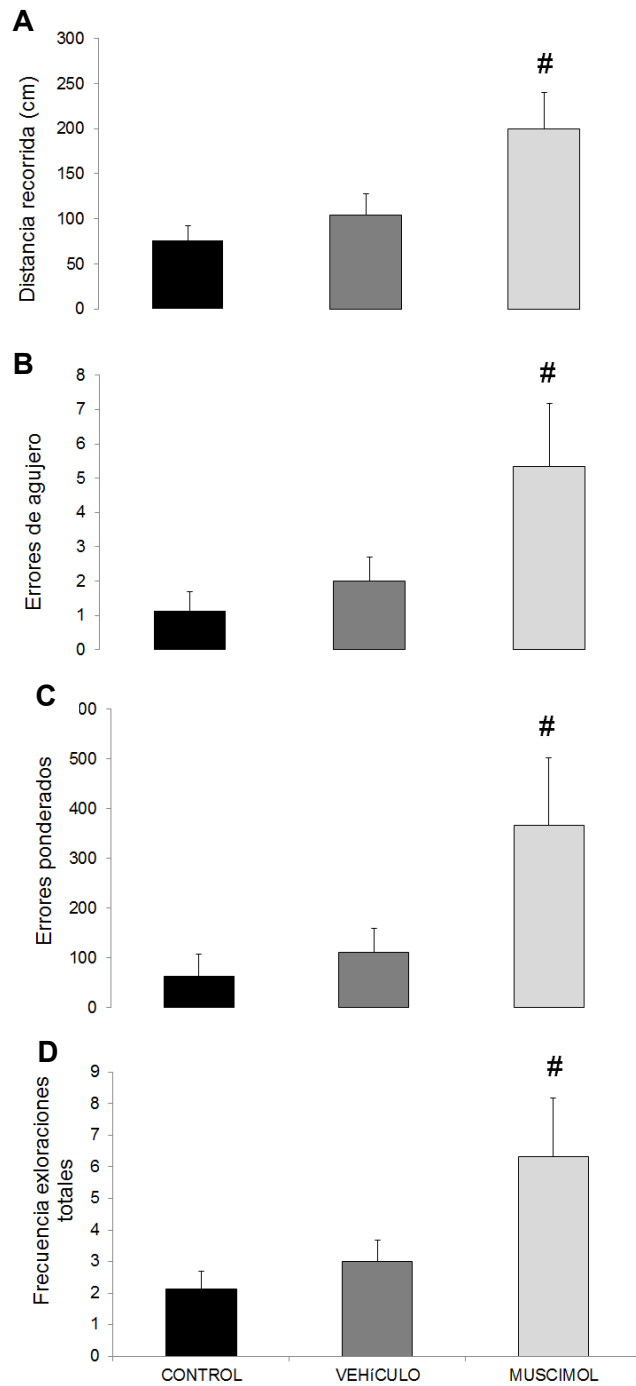


Figura 16. Promedio (\pm SEM) de A) distancia recorrida, B) errores de agujero, C) errores ponderados y D) frecuencia de exploraciones totales en la prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para cada uno de los grupos. (#) $p < 0.05$ con respecto al grupo control y grupo vehículo.

Los resultados obtenidos hasta el momento en la prueba de recuperación evidencian que los animales del grupo muscimol presentan un déficit respecto a los otros dos grupos en la ubicación del agujero entrenado como agujero de escape, ya que presentan una mayor latencia de escape y una distancia media a meta por encima del azar, así como mayor distancia y frecuencia de exploraciones totales y erradas respecto a los otros dos grupos.

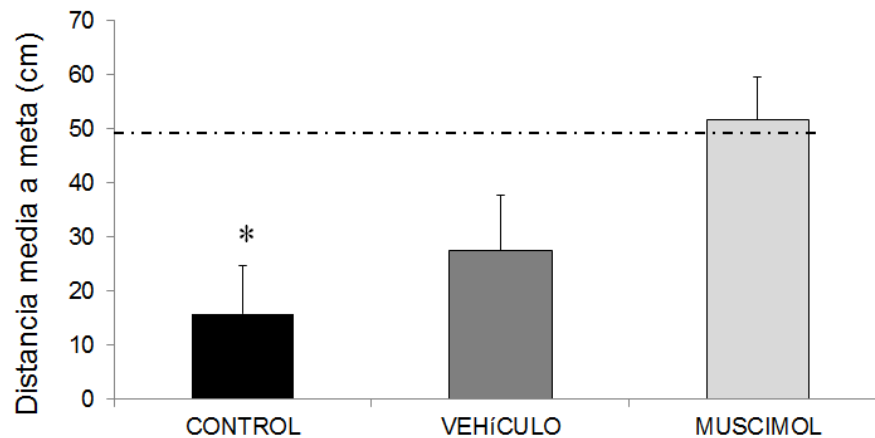


Figura 17. Promedio (\pm SEM) de distancia media a meta de los tres grupos. La línea punteada representa la distancia que en promedio recorrieron los animales control en el primer ensayo de adquisición (lo cual refleja una exploración azarosa ya que es la primera exposición al laberinto). La medida compara la ejecución con esta medida hipotética de azar en la prueba de recuperación a largo plazo. (*) $p < 0.05$ con respecto a una exploración azarosa.

El siguiente análisis realizado tenía como objetivo evaluar el desempeño de los animales en la prueba de recuperación a largo plazo en comparación con su propio desempeño en el último ensayo de la sesión de entrenamiento, esto con el objetivo de evaluar si las diferencias observadas hasta el momento entre grupos también se presentaba intra-grupos. Con este propósito se llevaron a cabo pruebas *t-pareadas* entre el ensayo ocho y la prueba de recuperación para todos los indicadores para cada grupo. Como se puede observar en la Figura 18, en el indicador de latencia de escape los grupos control ($t_{(6)}=0.63$; $p= 0.27$) y vehículo ($t_{(6)}=1.17$; $p= 0.14$) no presentan diferencias significativas, mientras que el grupo muscimol si muestra una mayor latencia de escape en la prueba de recuperación respecto al ensayo ocho de adquisición ($t_{(5)}= -2.24$; $p=0.03$)

(Figura 18A). De esta misma forma, en el indicador de latencia al primer agujero el grupo control no presenta diferencias significativas ($t_{(6)}=0.50$; $p=0.31$), el grupo vehículo tampoco presenta diferencias significativas ($t_{(6)}= -0.62$; $p=0.27$), mientras que el grupo muscimol si presenta una mayor latencia al primer agujero en la prueba de recuperación respecto al ensayo ocho de entrenamiento ($t_{(5)}= -2.00$; $p=0.05$), mostrando que los animales del grupo muscimol tardaron más en iniciar la exploración de los agujeros durante la prueba de recuperación de memoria (Figura 18B).

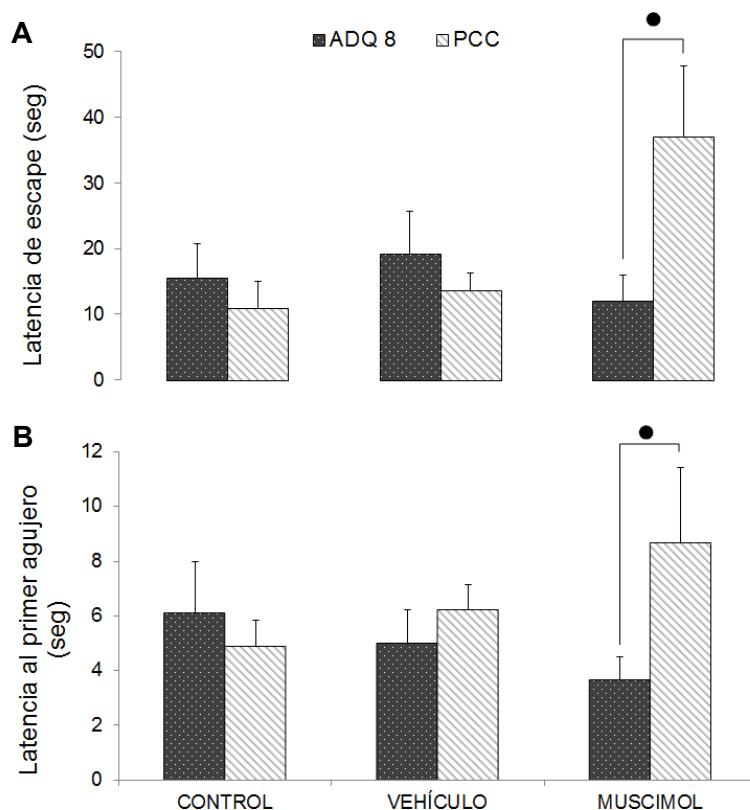


Figura 18. Promedio (\pm SEM) de A) latencia de escape y B) latencia al primer agujero para cada grupo en el ensayo ocho de adquisición y la prueba de recuperación a largo plazo (PCC). (●) $p<0.05$ con respecto al ensayo ocho de adquisición.

Los indicadores de errores de agujero (control: $t_{(6)}= 1.31$; $p=0.11$), vehículo: $t_{(6)}= 1.29$; $p=0.12$, muscimol: $t_{(5)}= -1.12$; $p=0.15$), errores ponderados (control: $t_{(6)}= 0.90$; $p= 0.19$, vehículo: $t_{(6)}=1.36$, $p=0.10$; muscimol: $t_{(5)}= -1.56$; $p=0.08$), distancia recorrida (control: $t_{(6)}= 1.10$; $p=0.15$, vehículo: $t_{(6)}=1.48$, $p=0.09$; muscimol: $t_{(6)}= -1.93$; $p=0.05$) y exploraciones totales (control: $t_{(6)}= 1.31$; $p=0.11$, vehículo: $t_{(6)}=1.29$; $p=0.12$, muscimol:

$t_{(5)} = -1.12$; $p = 0.15$) muestran que no existen diferencias significativas entre el ensayo 8 de adquisición y la prueba de recobro en cada uno de los grupos. Si bien las diferencias no son estadísticamente significativas es importante resaltar la tendencia que se puede observar en estos indicadores en el grupo muscimol durante la prueba de recuperación en relación con el ensayo ocho de la adquisición, indicando un mayor número de exploraciones generales y erradas, además de una mayor distancia recorrida en el laberinto, evidenciando un probable déficit en el recobro de la información adquirida 24 horas antes (Figura 19).

Por otro lado, el grupo muscimol muestra una menor velocidad media en la prueba de recuperación de la memoria respecto al ensayo ocho de adquisición ($W = -21.000$; $p = 0.03$), mientras que no se observa ninguna diferencia significativa en los grupos control ($t_{(6)} = 0.21$; $p = 0.42$), ni vehículo ($t_{(6)} = 1.01$; $p = 0.17$). En el indicador de distancia media a meta el grupo muscimol presenta una mayor distancia media a meta durante la prueba ($t_{(5)} = -2.96$; $p = 0.01$), sin embargo no se observa ninguna diferencia en el grupo control ($t_{(6)} = 0.59$; $p = 0.28$) ni vehículo ($t_{(6)} = 0.46$; $p = 0.32$), estos resultados muestran entonces que el grupo muscimol se desplazó de manera más lenta y que además recorrió más distancia en el laberinto durante la prueba de recuperación respecto al ensayo ocho de adquisición (Figura 20).

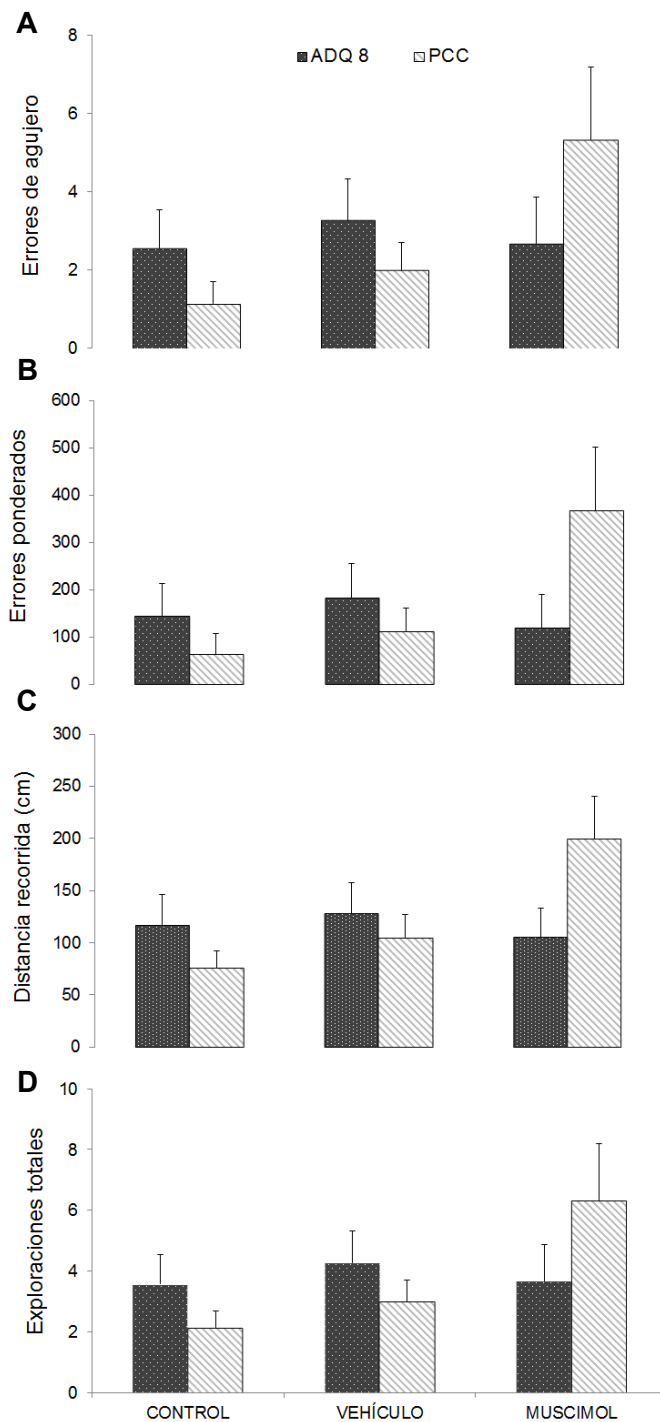


Figura 19. Promedio (\pm SEM) de A) errores de agujero, B) errores ponderados, C) distancia recorrida y C) exploraciones totales en el ensayo ocho de la adquisición y la prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para cada uno de los grupos.

En conclusión, los resultados anteriores muestran que los animales del grupo muscimol presentan un déficit en la recuperación de la memoria adquirida veinticuatro horas antes y además permiten comprobar que los animales de los grupos control y vehículo aprendieron la tarea y muestran un claro recobro de la misma a largo plazo.

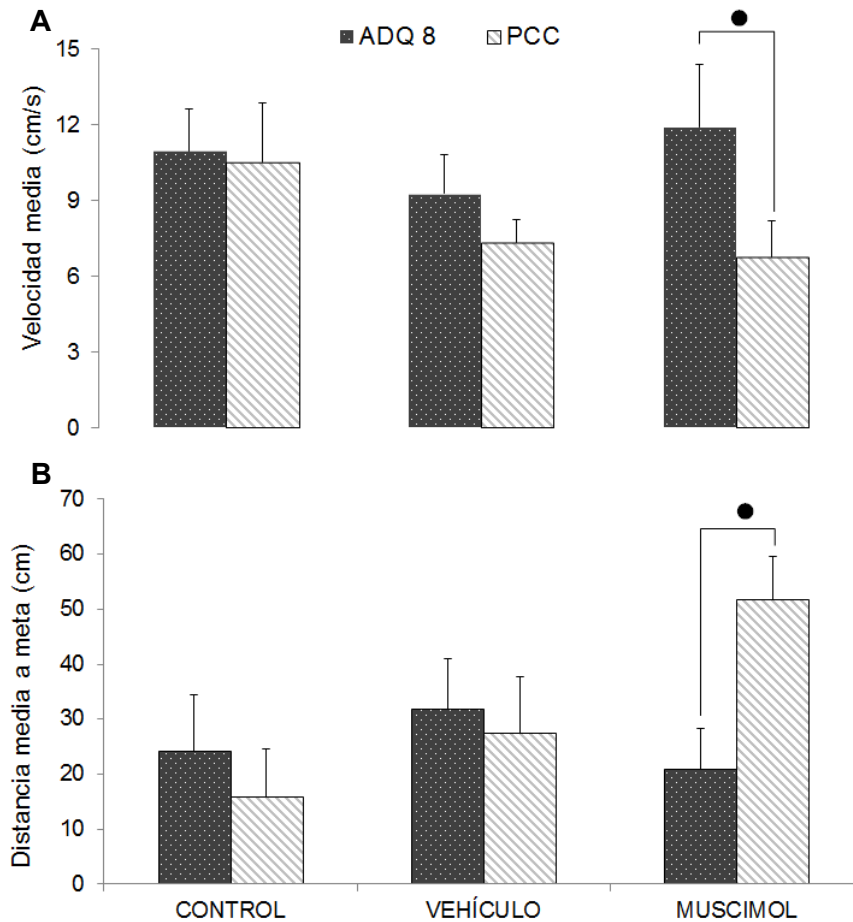


Figura 20. Promedio (\pm SEM) de A) velocidad media y B) distancia media a meta en el ensayo ocho de la adquisición y la prueba de recuperación a largo plazo (PCC) para cada uno de los grupos. (●) $p < 0.05$ con respecto al ensayo ocho de adquisición.

5.3 Extinción

Para el análisis del ensayo de extinción se tomaron en cuenta los registros de 20 animales ($n=7$ control, $n=7$ vehículo y $n=6$ muscimol) y se analizaron para diferentes indicadores. El primer análisis realizado fue el de exploraciones totales que realizaron los animales durante los cuatro minutos del ensayo de extinción, para esto se realizó un

ANOVA de una vía el cual reveló que existían diferencias significativas entre los grupos ($F_{(2)}=6.01$; $p=0.01$) específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora menos veces todos los agujeros del laberinto respecto al grupo control. Dado que las pruebas pos hoc no mostraron una diferencia entre los grupos muscimol y vehículo pero ésta era sugestiva dados los indicadores de los animales, se realizó una *prueba t* entre estos grupos la cual evidenció que el grupo muscimol también explora todos los agujeros del laberinto en menor frecuencia respecto al grupo vehículo ($t_{(11)}=-2.17$; $p=0.02$) (Figura 21).

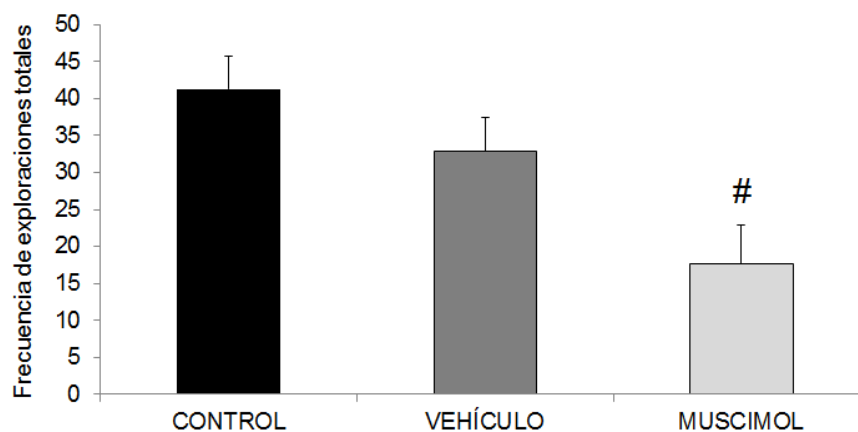


Figura 21. Promedio (\pm SEM) de frecuencia de exploraciones totales durante los cuatro minutos del ensayo de extinción para cada uno de los grupos. (#) $p<0.05$ con respecto al grupo control y grupo muscimol.

El siguiente análisis que se llevó a cabo tenía como objetivo evaluar las exploraciones de los animales al agujero que previamente había sido entrenado como agujero de escape; un ANOVA de una vía mostró que existe una diferencia significativa entre los grupos, específicamente las pruebas pos hoc mostraron que los animales tratados con muscimol exploran significativamente menos éste agujero respecto al grupo control ($H_{(2)}=8.59$; $p=0.01$). Sin embargo a pesar que el ANOVA no reveló una diferencia entre los grupos muscimol y vehículo, dada la aparente diferencia se llevó a cabo una *prueba t* la cual reveló que el grupo muscimol también explora en menor frecuencia este agujero respecto al grupo vehículo ($t_{(11)}=3.35$; $p=0.003$) (Figura 22).

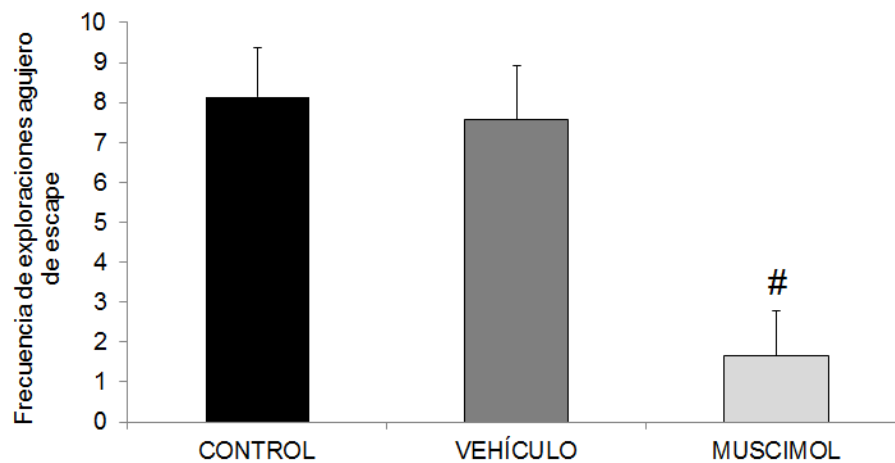


Figura 22. Promedio (\pm SEM) de A) frecuencia de exploraciones al agujero de escape durante los cuatro minutos del ensayo de extinción para cada uno de los grupos. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, es posible concluir que los animales del grupo muscimol en comparación con los grupos control y vehículo, exploran en menor frecuencia todos los agujeros del laberinto incluyendo el agujero de escape.

Debido a que los análisis anteriores mostraron que los animales del grupo muscimol exploran en menor frecuencia todos los agujeros del laberinto (incluyendo el agujero meta), se realizó un análisis de otras conductas que podían haber realizado los animales en lugar de explorar los agujeros del laberinto. Se tuvieron en cuenta los indicadores de frecuencia y tiempo de exploración de la periferia del laberinto, así como también el tiempo de acicalamiento durante el ensayo de extinción. El análisis de ANOVA del indicador de tiempo de exploración de la periferia no reveló diferencias significativas entre los grupos ($F_{(2)} = 1.80$; $p = 0.19$), de la misma forma no se encontró ninguna diferencia entre los grupos en la frecuencia de exploración de la periferia del laberinto ($H_{(2)} = 3.99$; $p = 0.13$). Por otro lado el ANOVA realizado para el indicador de tiempo de acicalamiento durante el ensayo de extinción, tampoco reveló una diferencia significativa entre los grupos ($H_{(2)} = 1.16$; $p = 0.56$). Este análisis realizado con los indicadores de algunas otras conductas que pueden realizar los animales durante el ensayo de extinción junto con los análisis anteriores, muestra que los animales del grupo muscimol no exploran los agujeros del laberinto y que tampoco desplazaron esta

conducta de exploración de los agujeros hacia otras conductas como explorar la periferia o acicalarse.

Teniendo claro que los animales del grupo muscimol no desplazaron la conducta de exploración hacia otros comportamientos, el siguiente análisis que se llevó a cabo tenía como objetivo evaluar la frecuencia y el tiempo de exploración de los animales a cada uno de los agujeros del laberinto durante el ensayo de extinción. Para éste análisis y los que siguen a continuación, el agujero entrenado como agujero de escape fue numerado como agujero 0 con el propósito de una representación gráfica normalizada, de tal forma que los agujeros restantes fueron numerados del 1 al 9 en el sentido de las manecillas del reloj y del -1 al -8 en el sentido contrario.

En primer lugar se realizó el análisis de la frecuencia de exploración de todos los agujeros por medio de un ANOVA de dos vías de medidas repetidas con grupo y agujero como factores. Éste análisis mostró que había una diferencia para el factor grupo ($F_{(2,17)} = 6.01$; $p=0.01$) así como también una diferencia para el factor agujero ($F_{(2,17)} = 9.71$; $p<0.001$) y finalmente se encontró una interacción entre grupo x agujero ($F_{(2,17)} = 2.58$; $p<0.001$). Las pruebas pos hoc mostraron que para el factor grupo existe una diferencia entre los grupos muscimol y control; las comparaciones para el factor grupo x agujero mostraron una menor frecuencia de exploración del grupo muscimol respecto al grupo control en los agujeros -1, 1 y 2, y una diferencias significativa entre el grupo muscimol con los grupos control y vehículo en el agujero 0, evidenciando un menor número de exploraciones del agujero entrenado como agujero de escape del grupo muscimol respecto a los otros dos grupos (Figura 23).

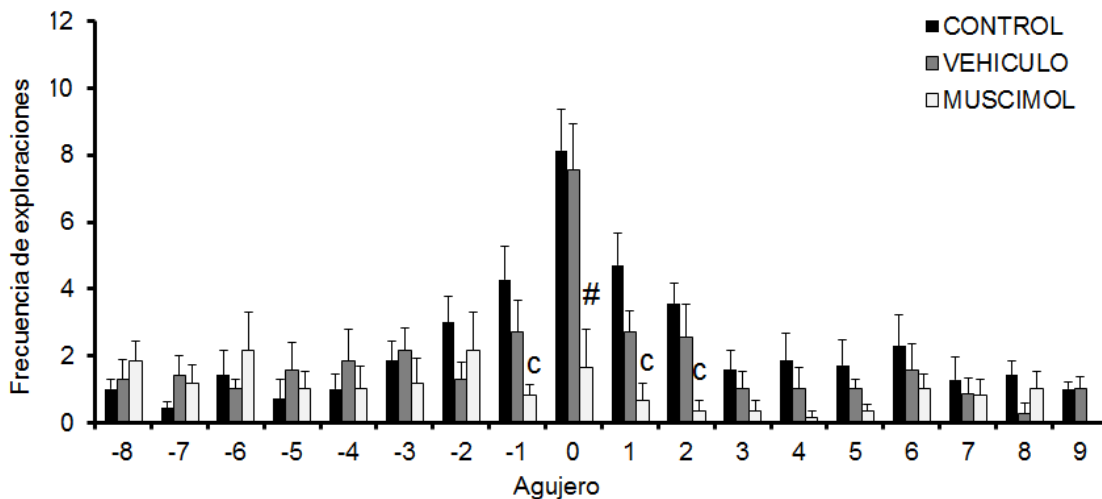


Figura 23. Promedio (\pm SEM) de frecuencia de exploraciones en cada agujero durante el ensayo de extinción. (c) $p < 0.05$ con respecto al grupo control. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo.

Adicionalmente las pruebas pos hoc de este análisis para el factor agujero muestran que en el grupo control la exploración del agujero cero es mayor a la de todos los demás agujeros, que en el grupo vehículo también la frecuencia de exploración de este agujero es significativamente más alta que la de todos los demás, mientras que en el grupo muscimol la frecuencia de exploración al agujero cero no es diferente de la de ningún otro agujero (Figura 24).

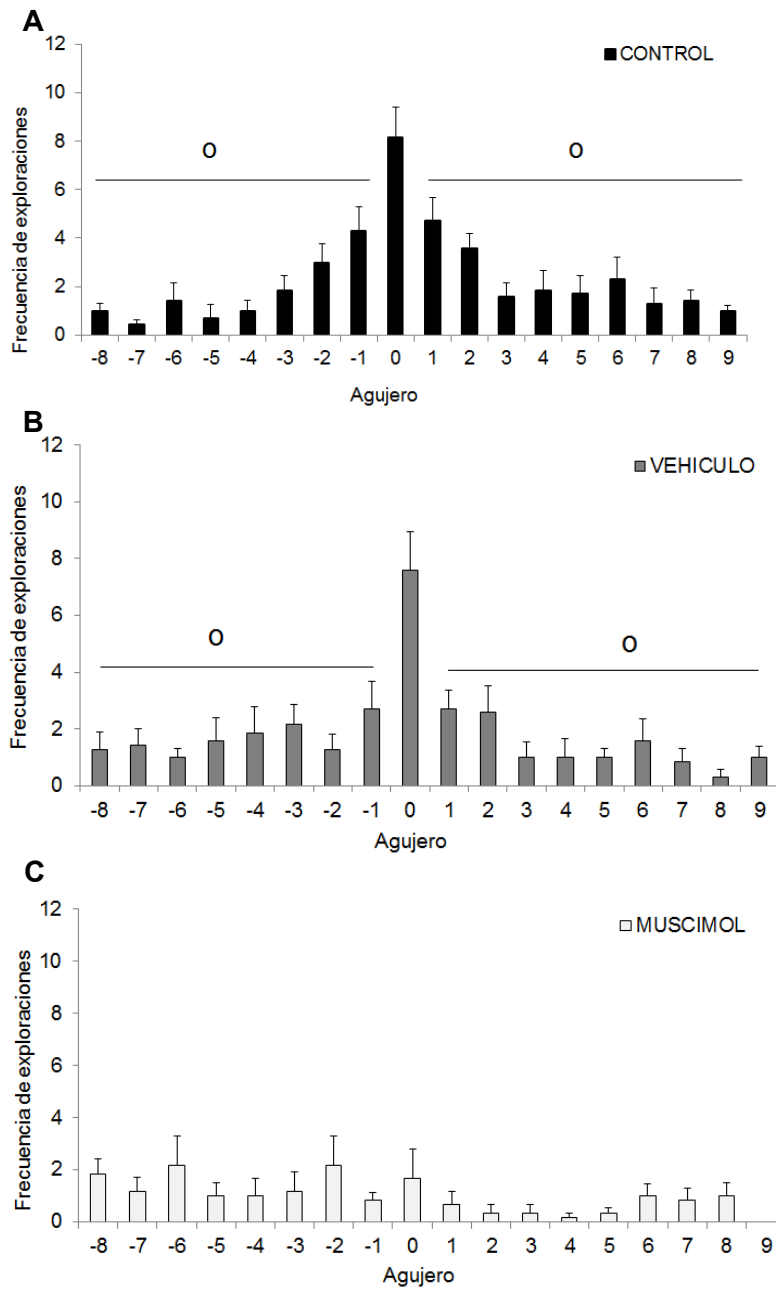


Figura 24. Promedio (\pm SEM) de frecuencia de exploraciones en cada agujero para A) control, B) vehículo y C) muscimol durante el ensayo de extinción. (O) $p < 0.05$ con respecto al agujero 0 o agujero de escape.

El siguiente análisis fue el mismo que se realizó para frecuencia de exploración de los agujeros durante el ensayo de extinción, pero para el indicador de tiempo. El ANOVA de dos vías de medidas repetidas mostró que existe una diferencia significativa para el

factor grupo ($F_{(2,17)} = 5.50$; $p=0.01$), también para el factor agujero ($F_{(2,17)} = 5.61$; $p<0.001$) y una interacción significativa entre grupo x agujero ($F_{(2,17)} = 1.91$; $p=0.002$), las comparaciones pos hoc mostraron para el factor grupo una diferencia entre el grupo muscimol y los grupos control y vehículo, mientras que para el factor grupo x agujero se evidenció un menor tiempo de exploración de los agujeros -1 y 1 del grupo muscimol respecto al grupo control, al igual que en el agujero cero respecto a los grupos control y vehículo (Figura 25).

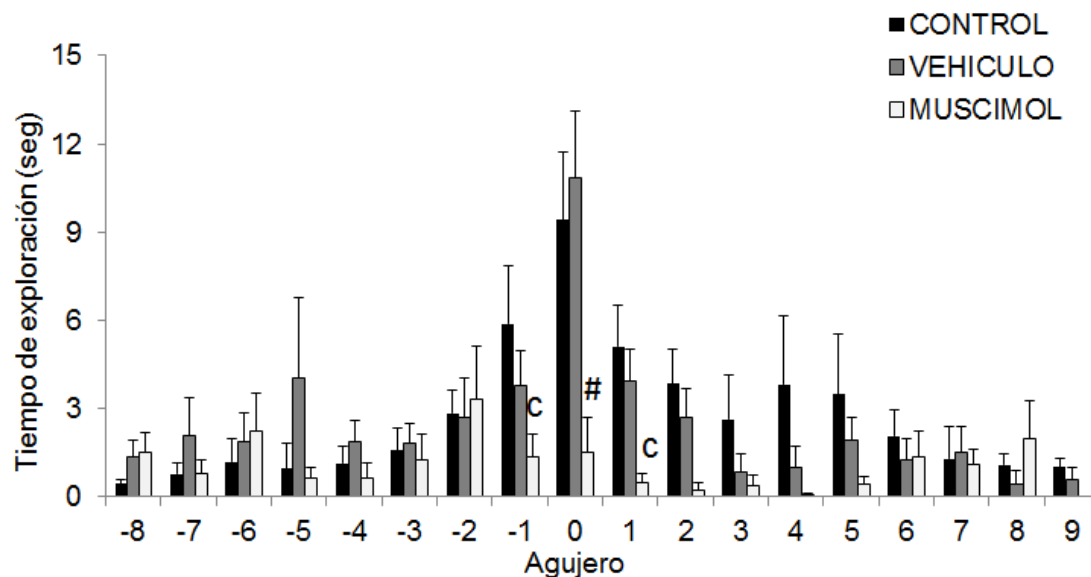


Figura 25. Promedio (\pm SEM) de tiempo de exploración en cada agujero durante el ensayo de extinción. (c) $p<0.05$ con respecto al grupo control. (#) $p<0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo.

Adicionalmente este análisis para el factor agujero muestra que en el grupo control el tiempo de exploración del agujero cero es significativamente mayor al de todos los demás agujeros excepto del -1 y 1, mientras que en el grupo vehículo el tiempo de exploración de éste agujero es mayor al de todos los demás y en el grupo muscimol no es diferente de ningún agujero (Figura 26).

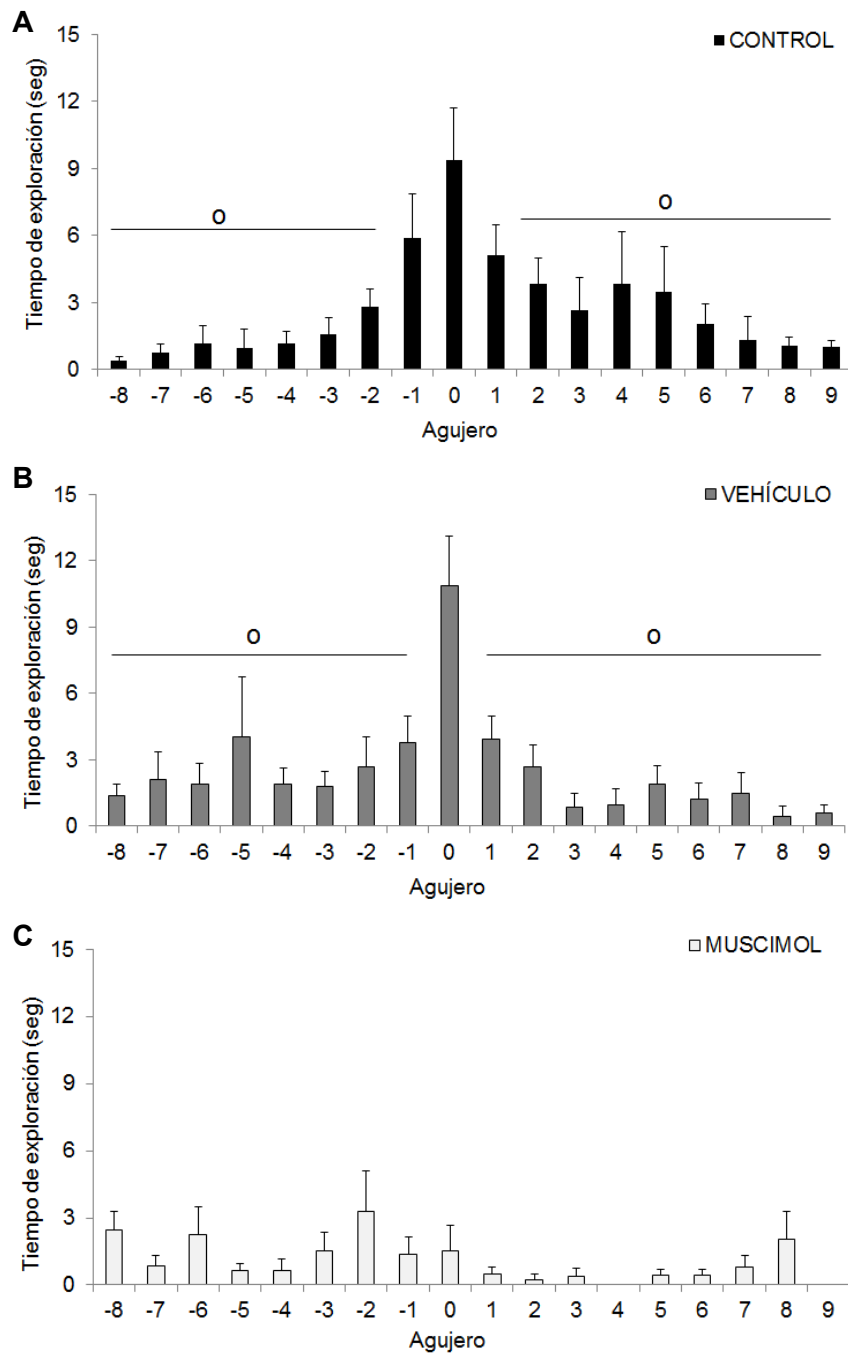


Figura 26. Promedio (\pm SEM) de tiempo de exploraciones en cada agujero para A) control, B) vehículo y C) muscimol durante el ensayo de extinción. (o) $p < 0.05$ con respecto al agujero 0 o agujero de escape.

Los resultados anteriores tanto de frecuencia como de tiempo de exploración de todos los agujeros muestran que en general el grupo muscimol presenta una exploración significativamente menor del agujero cero respecto a los otros dos grupos. Sin embargo, debido a que este análisis de todos los agujeros no permite un examen detallado de la exploración del área de ubicación del agujero cero respecto al resto de los agujeros, se analizó la exploración de los sujetos dividiendo el laberinto en dos sectores principales. Los resultados de este análisis se encuentran en la Figura 27. El ANOVA de una vía muestra que hay diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de exploración del sector uno (conformado por el agujero entrenado como meta y sus adyacentes uno a la derecha y uno a la izquierda) ($F_{(2)} = 10.84$; $p < 0.001$), las comparaciones pos hoc mostraron que este indicador es menor en el grupo muscimol respecto a los grupos control y vehículo, por otro lado se observó que no hay diferencias significativas entre los grupos para la frecuencia de exploración del sector dos conformado por los demás agujeros ($F_{(2)} = 1.31$; $p = 0.29$). Al realizar una prueba *t-pareada* en cada grupo para el indicador de frecuencia de exploración del sector uno y dos se encontró que existe una mayor exploración del sector uno en los grupos control ($t_{(6)} = 3.94$; $p = 0.003$), y vehículo ($t_{(6)} = 4.86$; $p = 0.001$), sin embargo no se encontró ninguna diferencia en la frecuencia de exploración de estos dos sectores en el grupo muscimol ($t_{(5)} = 0.41$; $p = 0.34$) (Figura 27).

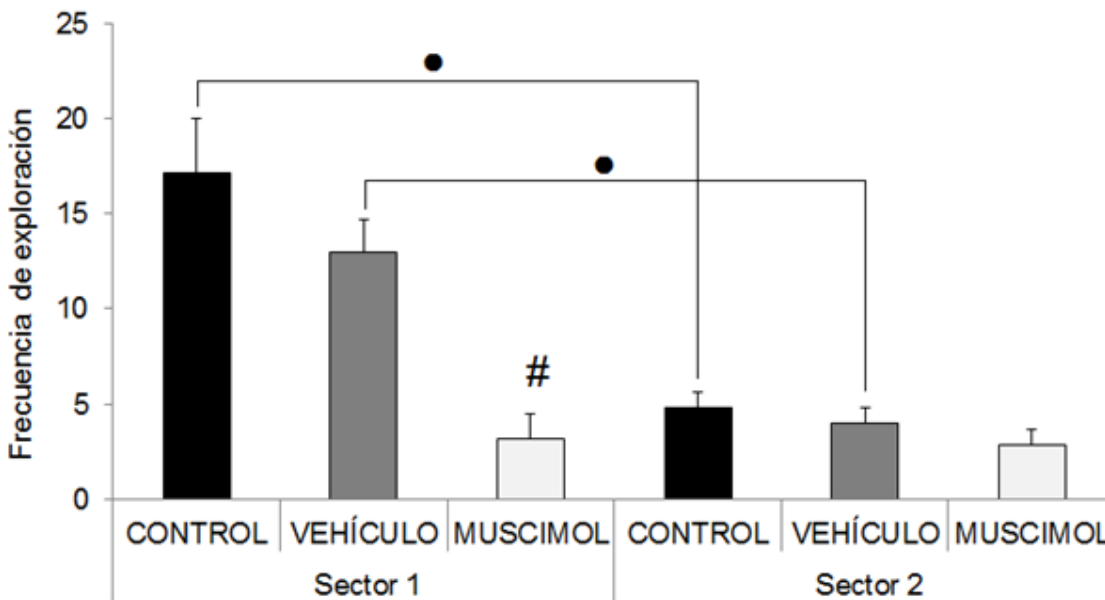


Figura 27. Promedio (\pm SEM) de frecuencia de exploración durante el ensayo de extinción del sector uno y sector dos para cada grupo. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo. (•) $p < 0.05$ con respecto al sector uno.

El siguiente análisis que se realizó fue el de tiempo de exploración por sector para todos los grupos. El ANOVA de una vía mostró que existen diferencias significativas entre los grupos en este indicador ($F_{(2)}=6.27$; $p=0.009$), específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora menos tiempo el sector uno respecto a los grupos control y vehículo, sin embargo no se encontró una diferencia significativa entre los grupos en el tiempo de exploración del sector dos ($F_{(2)}= 1.32$; $p=0.29$). Con el objetivo de evaluar si durante el ensayo de extinción existían diferencias significativas en el tiempo de exploración del sector uno y del sector dos para cada grupo, se realizaron *t-paredas* las cuales evidenciaron que el grupo control explora más tiempo el sector uno respecto al sector dos ($t_{(6)}=2.76$; $p=0.01$), al igual que el grupo vehículo ($t_{(6)}=4.24$; $p=0.002$), pero que estas diferencias no se presentan en el grupo muscimol ($t_{(5)}=0.17$; $p=2.01$) (Figura 28).

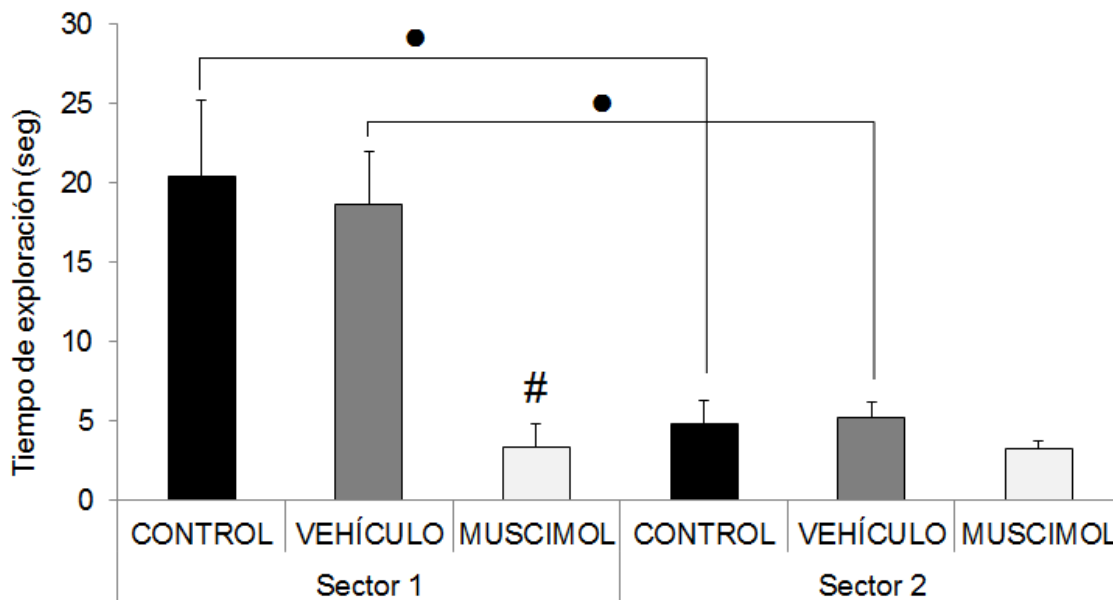


Figura 28. Promedio (\pm SEM) de tiempo de exploración durante el ensayo de extinción del el sector uno y sector dos para cada grupo. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo. (●) $p < 0.05$ con respecto al sector uno.

Teniendo claro que durante los cuatro minutos del ensayo de extinción los grupos control y vehículo exploran con mayor frecuencia y mayor tiempo el sector uno respecto al sector dos y que el grupo muscimol no muestra una diferencia significativa en su exploración de estos sectores, y que además éste grupo muscimol explora en menor frecuencia y tiempo el sector uno respecto a los otros dos grupos, el siguiente análisis que se llevó a cabo tenía como objetivo evaluar las posibles diferencias en estos indicadores intra y entre grupos durante cada minuto del ensayo de extinción.

El primer análisis que se realizó fue el de frecuencia de exploración por sector durante cada uno de los minutos. El ANOVA de una vía para frecuencia de exploración durante el minuto uno reveló que no existe diferencias significativas entre los grupos en el sector uno ($F_{(2)}=3.14$; $p=0.06$), sin embargo dado que la diferencia estaba muy cerca de ser significativa se realizó una *prueba t* entre el grupo control y muscimol y se evidenció una menor frecuencia de exploración en el grupo muscimol ($t_{(11)}= 2.49$; $p=0.01$); por otro lado no se encontró una diferencia entre los grupos en la frecuencia de exploración del sector dos ($F_{(2)}= 0.45$; $p=0.64$). Al realizar el análisis de frecuencia de exploración para el sector uno y sector dos en cada grupo durante el minuto uno del ensayo de extinción, se

evidenció una mayor exploración del sector uno en el grupo control ($t_{(6)}= 3.51$; $p=0.006$), mientras que no se encontraron diferencias significativas para el grupo vehículo ($t_{(6)}= 1.770$; $p=0.06$), así como tampoco para el grupo muscimol ($t_{(5)}=0.49$; $p=0.32$) (Figura 29).

Durante el minuto dos el análisis entre los grupos reveló que existen diferencias significativas entre los grupos ($H_{(2)}=7.98$; $p=0.01$), específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol presenta una menor frecuencia de exploración del sector uno respecto al grupo control, sin embargo aunque el ANOVA no evidenció una diferencia significativa entre el grupo muscimol y vehículo pero esta era bastante sugestiva se realizó una *prueba t* entre estos grupos la cual reveló también una menor frecuencia de exploración del grupo muscimol respecto a este grupo ($T_{(6,7)} = 25.500$; $p=0.01$), por otro lado no se presenta ninguna de estas diferencia en la frecuencia de exploración del sector dos ($F_{(2)}= 2.54$; $p=0.10$). En el análisis de este indicador en cada grupo, se encontró que hay una mayor exploración del sector uno respecto al sector dos en el grupo control ($t_{(6)}= 2.23$; $p=0.03$) y en el grupo vehículo ($t_{(6)}= 3.49$; $p<0.05$), pero no en el grupo muscimol ($t_{(5)}= -1.05$; $p=0.17$) (Figura 29).

En el minuto tres se encontró que existe una diferencia significativamente entre grupos ($H_{(2)}=11.31$; $p=0.003$), las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora significativamente menos el sector uno respecto a los grupos control, sin embargo aunque el ANOVA no evidenció una diferencia significativa entre el grupo muscimol y vehículo pero esta era bastante sugestiva, se realizó una *prueba t* entre estos grupos la cual reveló también una menor frecuencia de exploración del sector uno del grupo muscimol respecto al grupo vehículo ($T_{(6,7)} = 24.000$; $p=0.008$), por otra parte no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de exploración del sector dos ($F_{(2)}= 1.23$; $p=0.31$). En el análisis de este indicador en cada grupo se encontró que el grupo control explora significativamente más el sector uno respecto al sector dos ($t_{(6)}= 2.79$; $p=0.01$), al igual que grupo vehículo ($t_{(6)}= 2.88$; $p=0.01$), sin embargo el grupo muscimol no presenta ninguna diferencia ($t_{(5)}= -0.56$; $p=0.29$) (Figura 29).

Finalmente, durante el minuto cuatro se evidenció que existen diferencias significativas entre los grupos ($H_{(2)}=8.74$; $p=0.01$), específicamente las pruebas pos hoc

mostraron que el grupo muscimol explora significativamente con menor frecuencia el sector uno respecto a los grupos control y vehículo, por otro lado se encontró que no hay ninguna diferencia entre los grupos en la frecuencia de exploración del sector dos ($F_{(2)}=2.95$; $p=0.07$) (Figura 36A). En el análisis realizado para cada grupo se encontró que hay una mayor frecuencia de exploración del sector uno respecto al sector dos en el grupo control ($t_{(6)}=2.30$; $p=0.03$) y en el grupo vehículo ($t_{(6)}=2.66$; $p=0.01$), pero no en el grupo muscimol ($t_{(6)}=-0.17$; $p=0.43$) (Figura 29).

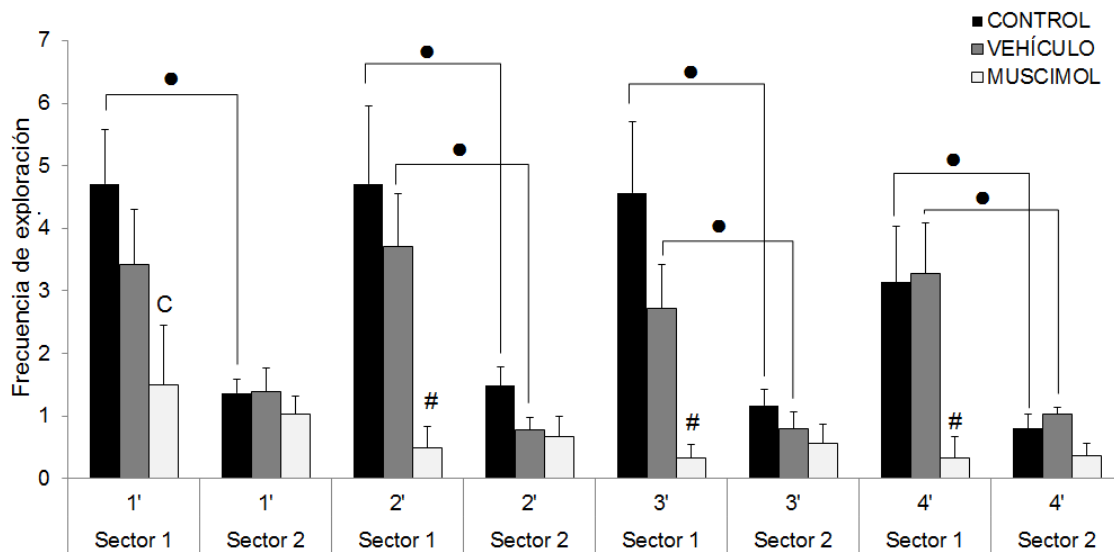


Figura 29. Promedio (\pm SEM) de frecuencia de exploración del sector uno y sector dos para cada grupo durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción. (c) $p < 0.05$ con respecto al grupo control. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo. (●) $p < 0.05$ con respecto al sector uno.

El siguiente análisis que se realizó fue el de tiempo de exploración del sector uno y sector dos para cada grupo durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción. El ANOVA de una vía para tiempo de exploración durante el minuto uno reveló que no existen diferencias significativas entre los grupos para el sector uno ($F_{(2)}=0.68$; $p=0.51$), ni para el sector dos ($F_{(2)}=0.19$; $p=0.82$). Al realizar el análisis de tiempo de exploración para el sector uno y sector dos en cada grupo se evidenció un mayor tiempo de exploración del sector uno respecto al sector dos en el grupo control ($t_{(6)}=2.64$;

$p=0.01$), mientras que no se encontraron diferencias significativas para el grupo vehículo ($t_{(6)}= 1.46$; $p=0.09$), ni para el grupo muscimol ($t_{(5)}= 0.99$; $p=0.18$) (Figura 30).

Durante el minuto dos en el indicador de tiempo se encontró una diferencia entre grupos ($F_{(2)}= 8.70$; $p=0.002$), específicamente las pruebas pos hoc mostraron que hay una menor exploración del sector uno en el grupo muscimol respecto al grupo control. Aunque el ANOVA no mostró una diferencia entre el grupo muscimol y vehículo, se realizó una *prueba t* para comparar estos grupos y se encontró que el grupo muscimol también presenta un menor tiempo de exploración del sector uno respecto al grupo vehículo ($T_{(6,7)} = 25.500$; $p=0.01$), por otro lado las comparaciones en el sector dos arrojaron que no existen diferencias significativas entre los grupos ($F_{(2)}= 0.48$; $p=0.62$). En el análisis de este indicador para cada grupo, se encontró un mayor tiempo exploración del sector uno respecto al dos en el grupo control ($t_{(6)}= 3.15$; $p<0.05$) y vehículo ($t_{(6)}= 3.66$; $p<0.05$), pero no en el grupo muscimol ($t_{(5)}= -1.06$; $p=0.16$) (Figura 30).

En el minuto tres se encontró que existen diferencias significativas entre los grupos en el tiempo de exploración del sector uno ($H_{(2)}=11.32$; $p=0.003$), específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora significativamente menos tiempo el sector uno respecto a los grupos control y vehículo, en cuanto al tiempo de exploración del sector dos se encontró que no existe ninguna diferencia entre los grupos ($F_{(2)}= 0.88$; $p=0.43$). Por otra parte, las comparaciones en cada grupo reflejaron que el grupo control explora más tiempo el sector uno que el sector dos ($t_{(6)}= 2.73$; $p=0.01$), al igual que el grupo vehículo ($t_{(6)}= 2.24$; $p=0.03$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en el grupo muscimol ($t_{(5)}= -1.653$; $p=0.07$) (Figura 30).

Finalmente, en el análisis de tiempo de exploración de cada sector durante el minuto cuatro se encontró que existen diferencias significativas entre los grupos en el tiempo de exploración del sector uno ($H_{(2)}= 9.34$; $p=0.009$), específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora significativamente menos el sector uno respecto a los grupos control y vehículo. Por otro lado, también se observó una diferencia entre los grupos en la exploración del sector dos, específicamente las pruebas pos hoc mostraron que el grupo muscimol explora menos tiempo éste sector respecto al

grupo vehículo ($F_{(2)} = 3.62$; $p = 0.04$). Aunque el ANOVA no evidenció una diferencia significativa entre los grupos muscimol y control, se realizó una *prueba t* con el fin de comparar estos grupo y se encontró que el grupo muscimol respecto al grupo control también explora menos tiempo el sector dos ($t_{(10)} = 1.99$; $p = 0.03$). Por último, en el análisis realizado para cada grupo se encontró un mayor tiempo de exploración del sector uno respecto al dos en el grupo control ($t_{(6)} = 2.38$; $p = 0.02$) y en el grupo vehículo ($t_{(6)} = 2.18$; $p = 0.03$), pero no en el grupo muscimol ($t_{(5)} = -0.76$; $p = 0.23$) (Figura 30).

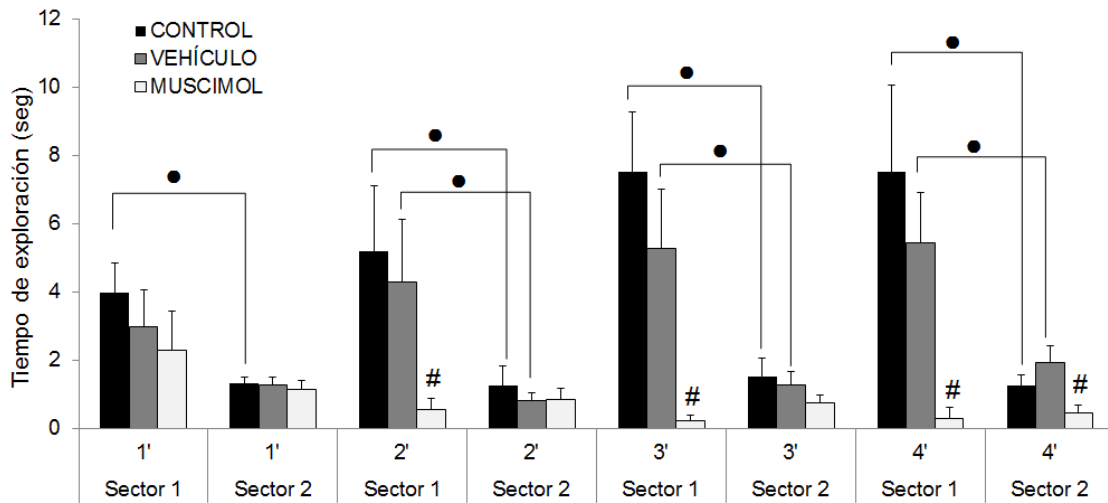


Figura 30. Promedio (\pm SEM) de tiempo de exploración del sector uno y sector dos para cada grupo durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción. (#) $p < 0.05$ con respecto a los grupos control y vehículo. (●) $p < 0.05$ con respecto al sector uno.

Una vez realizado el análisis por sector en donde fue posible evidenciar la preferencia del sector uno sobre el sector dos en los grupos control y vehículo tanto en frecuencia como en tiempo (excepto en el minuto uno para el grupo vehículo), y que el grupo muscimol durante el minuto uno no presenta diferencias con los otros grupo en el tiempo de exploración del sector uno, el siguiente análisis que se realizó tenía como objetivo evaluar específicamente la exploración del sector uno en cada uno de los grupos. Con este propósito se comparó por medio de una *t pareada* el promedio de exploración de los dos agujeros adyacentes al agujero de escape (uno a la derecha y uno a la izquierda) contra la exploración del agujero de escape, en los indicadores tanto de tiempo como de frecuencia. En primer lugar se encontró una mayor frecuencia de exploración del agujero de escape respecto a sus adyacentes en el grupo control ($t_{(6)} = -$

4.78; $p=0.001$) y en el grupo vehículo ($t_{(6)} = -3.37$; $p=0.007$), pero no en el grupo muscimol ($t_{(5)} = -0.70$; $p=0.25$), evidenciando que en los grupos en los cuales hay una preferencia en frecuencia por el sector uno, dentro de éste hay una preferencia específica por el agujero de escape reflejada en mayor número de exploraciones a este agujero (Figura 31A).

Este mismo análisis anterior se realizó con el indicador de tiempo el cual reflejó que al igual que con el indicador de frecuencia, el grupo control ($t_{(6)} = -2.41$; $p=0.02$) y el grupo vehículo ($t_{(6)} = -3.10$; $p=0.01$) muestran un mayor tiempo de exploración del agujero de escape respecto a sus agujeros adyacente, mientras que el grupo muscimol no presenta esta preferencia ($t_{(5)} = -0.47$; $p=0.32$) (Figura 31B).

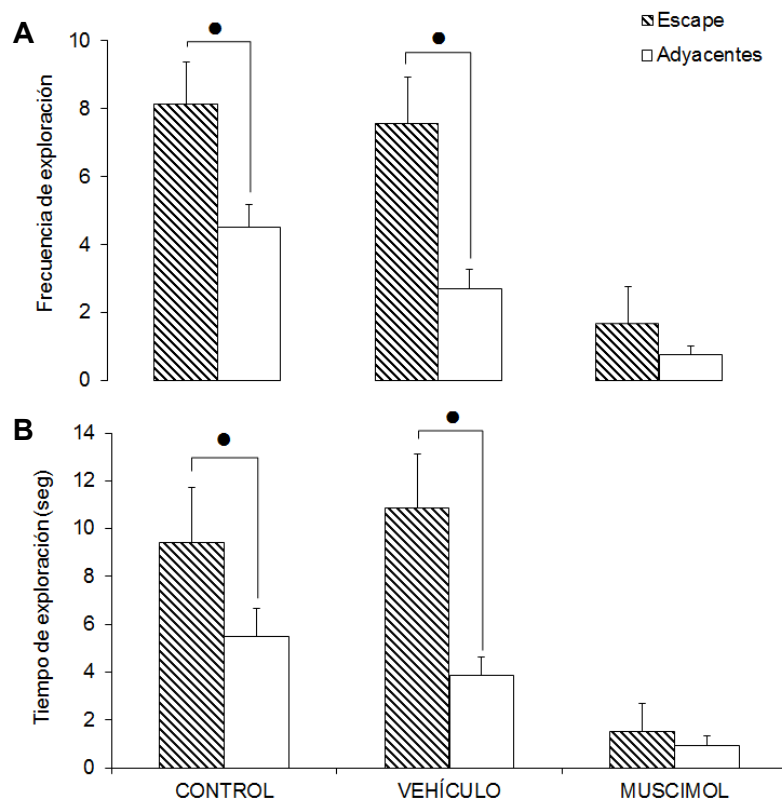


Figura 31. Promedio (\pm SEM) de A) frecuencia y B) tiempo de exploraciones de los agujeros adyacentes al agujero de escape y del agujero de escape durante el ensayo de extinción. (●) $p < 0.05$ con respecto al agujero de escape.

Con el fin de discriminar si estas diferencias eran constantes a través del ensayo de extinción se realizó este análisis de preferencia de exploración en el sector uno durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo para los cuatro grupos, tanto para el indicador de frecuencia como para el indicador de tiempo. En primer lugar, durante el minuto uno se encontró una mayor frecuencia de exploración del agujero de escape respecto a sus adyacentes en el grupo control ($t_{(6)}= 2.52$; $p=0.02$) y en el grupo vehículo ($t_{(6)}= 2.12$; $p=0.03$), pero no en el grupo muscimol ($W= 0.00$; $p=1.00$). Durante el minuto dos se encontró que no hay una diferencia significativa en la frecuencia de exploración del sector uno en el grupo control ($t_{(6)}= 1.26$; $p=0.12$), que tampoco se evidencia en el minuto tres ($t_{(6)}=1.22$; $p=0.13$), mientras que en el grupo vehículo hay una mayor frecuencia de exploración del agujero de escape respecto a sus adyacentes tanto en el minuto dos ($t_{(6)}= 2.89$; $p=0.01$) como en el tres ($t_{(6)}= 3.33$; $p=0.007$). Por su parte el grupo muscimol no presenta ninguna diferencia significativa en el minuto dos ($W=0.00$; $p=1.00$), ni en el minuto tres ($W= -1.00$; $p=1.00$). Finalmente durante el minuto cuatro en el indicador de frecuencia se encontró una mayor exploración del agujero de escape respecto a sus adyacentes en el grupo control ($t_{(6)}=4.05$; $p=0.003$), pero no en el grupo vehículo ($W= 2.00$; $p=0.93$), ni muscimol ($W= -1.00$; $p=1.00$) (Figura 32).

Finalmente, el análisis de tiempo de exploración en el sector uno durante el minuto uno se encontró un mayor tiempo de exploración del agujero cero respecto a sus adyacentes en el grupo control ($t_{(6)}= 3.14$; $p=0.009$), pero no en el grupo vehículo ($t_{(6)}=1.38$; $p=0.10$), ni en el grupo muscimol ($W=2.00$; $p=0.87$). Durante el minuto dos el grupo control no presenta ninguna diferencia significativa ($W= -10.00$; $p=0.06$) así como tampoco en el minuto tres ($t_{(6)}= 0.99$; $p=0.17$), mientras que el grupo vehículo si presenta un mayor tiempo de exploración del agujero cero respecto a sus adyacentes tanto en el minuto dos ($t_{(6)}= 3.24$; $p=0.008$) como en el minuto tres ($t_{(6)}= 2.27$; $p=0.03$). Por su parte el grupo muscimol no presenta ninguna diferencia significativa en el minuto dos ($W=0.00$; $p=1.00$), ni en el minuto tres ($W= -1.00$; $p=1.00$). En el minuto cuatro no se encontraron diferencias significativas para el grupo control ($t_{(6)}= 0.19$; $p=0.42$), vehículo ($t_{(6)}= -0.32$; $p=0.37$), ni muscimol ($W=-1.00$; $p=1.00$) (Figura 32).

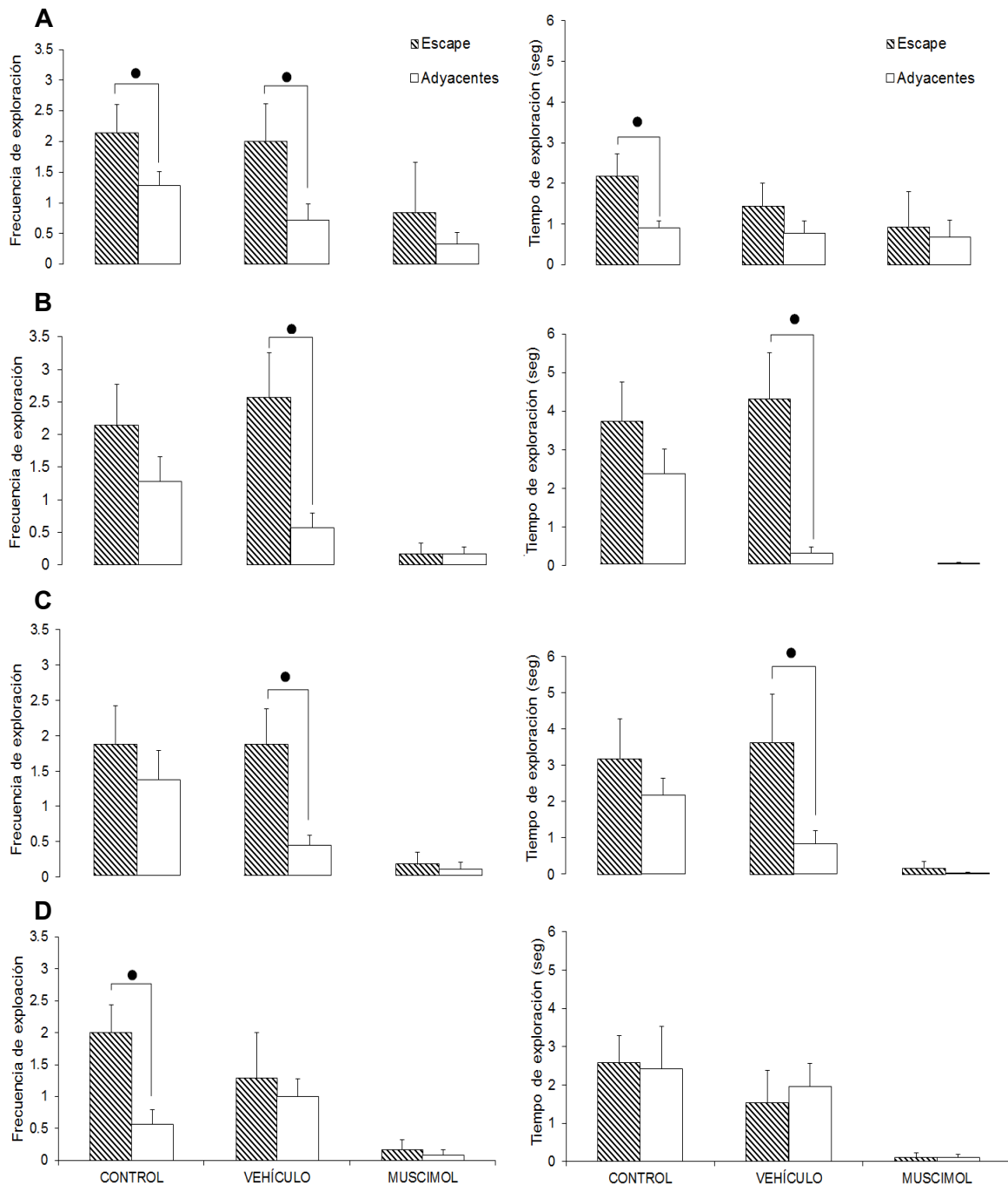


Figura 32. Promedio (\pm SEM) de frecuencia y tiempo de exploración del sector uno (agujeros adyacentes al agujero de escape, y agujero de escape) durante el A) minuto uno, B) minuto dos, C) minutos tres y D) minutos cuatro del ensayo de extinción. (●) $p < 0.05$ con respecto al agujero de escape.

Este último análisis permite observar que en el indicador de frecuencia mientras el grupo muscimol no presenta ninguna diferencia significativa en la exploración del agujero entrenado como agujero de escape respecto a los adyacentes en ninguno de los cuatro minutos del ensayo de extinción, el grupo control si presenta una preferencia por el agujero entrenado como agujero de escape durante el minuto uno, sin embargo esta preferencia desaparece para re-aparecer en el minuto cuatro. Por su parte, el grupo vehículo muestra una preferencia por el agujero de escape durante los minutos uno, dos y tres, y desaparece durante el minuto cuatro, mostrando posiblemente una mayor persistencia en la frecuencia de exploración al agujero entrenado como agujero de escape. Por otro lado, en el indicador de tiempo se observa que mientras el grupo muscimol no presenta una diferencia significativa en el tiempo de exploración del agujero entrenado como agujero de escape respecto a los agujeros adyacentes en ningún minuto del ensayo de extinción, el grupo control sólo muestra un mayor tiempo de exploración del agujero entrenado como agujero de escape durante el minuto uno, mientras que el grupo vehículo lo hace durante los minutos dos y tres, mostrando que no sólo exploran más veces el agujero entrenado como agujero de escape, sino que también lo hace por más tiempo.

En conclusión, los análisis mostrados revelan que los animales con cirugía a pesar de éste procedimiento, al igual que los animales control aprenden la ubicación espacial de la caja de escape. Por otro lado, los animales tratados con muscimol antes de la prueba de recuperación presentan un déficit en el recobro de la tarea, además en el ensayo de extinción no parecieran presentar una preferencia por explorar el agujero entrenado previamente como agujero de escape, sin embargo en cuanto al tiempo de exploración del sector uno, no lo hace de forma diferente a los otros dos grupos al menos durante el primer minuto. Finalmente, son bastante interesantes los diferentes perfiles que se evidencian en la exploración de los animales de todos los grupos específicamente en el análisis por minuto de la preferencia dentro del sector uno, el análisis más detallado realizado en el presente estudio.

6. Discusión

El presente trabajo tenía como objetivo evaluar los efectos de la inactivación temporal del septum medial en el desempeño de ratas macho en una prueba de recuperación de la memoria espacial realizada 24 horas después del entrenamiento y sobre la extinción de la misma en el laberinto circular de Barnes.

Los resultados muestran en primer lugar, que la tarea espacial fue adquirida por los dos grupos iniciales de animales, ya que los indicadores tanto de los animales del grupo control como los del grupo cirugía disminuyeron progresivamente a lo largo de los ensayos de adquisición para latencia de escape, latencia al primer agujero y errores ponderados. En el grupo de los animales con cirugía se observó también una disminución significativa a través de los ensayos en la distancia recorrida, frecuencia de errores y frecuencia de exploraciones totales; aunque en los animales del grupo control no hay una disminución significativa de estos indicadores a través de los ensayos, sí hay una tendencia hacia la disminución de los mismos a lo largo del entrenamiento. Así mismo, los dos grupos presentan un aumento progresivo en la velocidad media y una exploración no azarosa al final de la sesión de entrenamiento. De esta manera, estos indicadores evidencian el aprendizaje de la ubicación espacial de un agujero de escape en el laberinto circular de Barnes, presumiblemente como consecuencia del uso de una estrategia que le permite a los animales memorizar la ubicación de la caja de escape en relación con la posición espacial de las pistas ambientales de referencia, evidenciando así una representación del espacio (Carrillo-Mora et al., 2009). Es posible entonces ver cómo el aprendizaje espacial refleja la asociación general de características sensoriales en el medio ambiente de forma que codifica sus relaciones entre sí (Barnes, 1988), permitiéndole al animal aprender la ubicación de la caja de escape y a lo largo de los ensayos llegar a ella de forma más rápida y eficaz.

Ha sido planteado que las condiciones ambientales y los procedimientos adoptados en los bioterios y laboratorios pueden afectar la fisiología y el comportamiento de los animales de laboratorio. Uno de los factores que puede generar una diferencia en el perfil de aprendizaje entre los animales del grupo control y los del grupo cirugía en el caso del presente estudio es la manipulación. Debido a que los animales del grupo cirugía son sometidos a más manipulación que los animales del grupo control, es posible pensar que este factor influye en el aprendizaje de la tarea. En un estudio realizado con el objetivo de evaluar el efecto de la manipulación en los niveles de ansiedad, aprendizaje y memoria de ratas adolescentes en el laberinto en cruz elevado, se observó que las ratas manipuladas presentaban un mayor porcentaje de tiempo y número de entradas a los brazos abiertos, así como un mayor número de visitas a los extremos de los brazos abiertos en comparación con los animales no manipulados del grupo control. De igual manera, se observó una menor latencia de escape en una segunda exposición al laberinto. Por otro lado, los niveles de norepinefrina en sangre fueron significativamente menores en los animales manipulados en comparación con los controles, esto sin diferencias en los niveles de epinefrina y corticosterona en plasma. Los autores proponen que las ratas manipuladas presentan una reducción en los niveles de ansiedad y una mejora en el comportamiento cognitivo, que se ven reflejados por el aumento en la exploración de los brazos abiertos y una menor latencia de escape durante una segunda exposición al laberinto. Por otro lado, la manipulación no cambió los niveles de epinefrina ni corticosterona en sangre, lo cual se relaciona con una menor respuesta de ansiedad y una ausencia de estrés en respuesta a la manipulación. Finalmente los autores sugieren que los niveles disminuidos de norepinefrina en sangre en los animales manipulados reflejan un índice de la actividad simpática-neural, es decir que estos niveles disminuidos en las ratas manipuladas sugieren que la manipulación disminuye los niveles de activada basal del sistema simpático que puede estar relacionado con una disminución en la ansiedad (Costa, Tamascia, Nogueira, Casarini & Marcondes, 2012). Los resultados de este estudio van en la misma línea de otros en los cuales la manipulación repetida y extendida en ratas adolescentes disminuye los niveles de norepinefrina así como los indicadores de ansiedad, a la vez que mejoran el aprendizaje y la memoria. Aunque los estudios anteriores se han realizado con protocolos de manipulación repetida durante el día y durante varias semanas, y el presente estudio tenía un protocolo de manipulación menor a estos, es posible entonces plantear que las diferencias encontradas en el perfil de aprendizaje durante la sesión de

entrenamiento puedan deberse en cierta medida a las diferencias en la manipulación recibida entre los animales del grupo cirugía y del grupo control, sin que esto afecte drásticamente o cause diferencias significativas en el aprendizaje de la tarea espacial en los dos grupos de animales antes del tratamiento farmacológico.

Por otro lado, los resultados muestran que en el ensayo de recuperación en el cual la caja de escape estaba disponible veinticuatro horas después de la adquisición, los animales tratados con muscimol muestran déficits en el recobro de la información previamente adquirida. Este déficit es evidenciado por una mayor latencia de llegada al agujero de escape, mayor distancia recorrida, mayor número de errores de agujero, mayor número de errores ponderados y una mayor frecuencia de exploraciones totales con respecto a los grupos control y vehículo; adicionalmente los animales exploran el laberinto de una forma que no se diferencia del azar, lo que sugiere una exploración como si no se reconociera el laberinto o la situación experimental.

Igualmente, los resultados obtenidos en la comparación del desempeño de los animales durante la prueba de recuperación con el ensayo ocho de adquisición apoyan los resultados anteriores. Estas comparaciones revelan que los animales tratados con muscimol presentan una mayor latencia de escape, mayor latencia de llegada al primer agujero, mayor distancia media a meta y menor velocidad media respecto a su propio desempeño en el último ensayo de adquisición. Por otro lado los animales control y vehículo no presentan ninguna diferencia significativa en ninguno de los indicadores entre la prueba de recuperación y el último ensayo de adquisición, lo que indica que estos animales recuperaron 24 horas después la información adquirida. Estos resultados junto con la tendencia que se observa en los demás indicadores en el grupo muscimol, permite suponer que éstos presentan un déficit en la recuperación de la tarea aprendida 24 horas antes, un fenómeno que puede ser explicado desde diversos puntos de vista.

En primer lugar, existe amplia evidencia que apoya la hipótesis de que intervenciones sobre el septum medial deterioran la memoria en una variedad de tareas

(Cai, Gibbs & Johnson, 2012). Un ejemplo de esto, es el estudio realizado por Chrobak, Stackman y Walsh (1989) en el que se muestra que la administración intraseptal de muscimol produjo un deterioro dosis-dependiente en el desempeño de una tarea de memoria espacial en el laberinto radial cuando éste fue administrado inmediatamente después de la sesión de entrenamiento y fue evaluado en pruebas de recobro con demora corta (1 hora) o larga (4 horas). Los autores también reportaron que la administración de muscimol no afectó la latencia para iniciar la tarea, así como tampoco afectó significativamente los niveles de actividad. Dado lo anterior, se infiere que la infusión de muscimol intraseptal deteriora el desempeño de los animales en el laberinto radial sugiriendo un detrimento en el almacenamiento de la memoria o en la recuperación de la misma, más que un déficit en el desempeño de tipo no nemónico. Sin embargo, los autores resaltan la dificultad para eliminar la posible influencia de efectos proactivos en este paradigma, dado que el muscimol fue administrado posterior al entrenamiento.

Teniendo en cuenta los inconvenientes que presentan las intervenciones antes de la adquisición o después de esta sobre sus efectos en la recuperación, un estudio realizado por Krebs-Kraft et al. (2007) permitió obtener la primera evidencia comportamental directa acerca del papel de las proyecciones GABAérgicas septo-hipocampales sobre la recuperación de la memoria. En este estudio se realizaron dos experimentos, con el primero pudo observarse que la infusión en el septum medial de escopolamina junto con muscimol antes del entrenamiento, en dosis que no afectan la memoria cuando son aplicadas individualmente, produce un déficit en la memoria cuando fueron administradas juntas. Estos resultados muestran que la combinación de dosis sub-efectivas del agonista GABAérgico muscimol con el antagonista muscarínico escopolamina, un fármaco que influye selectivamente en las proyecciones GABAérgicas septo-hipocampales, es capaz de producir déficits en la memoria, sugiriendo que éstos dos fármacos actúan sobre un mecanismo común (neuronas GABAérgicas septo-hipocampales) para deteriorar la memoria. En el segundo experimento, se logró observar que la infusión hipocampal de bicuculina, un antagonista del receptor GABA_A, previno los efectos de deterioro en la memoria producidos por la infusión de muscimol en el septum medial cuando los fármacos fueron administrados antes de la recuperación de la memoria. Estos efectos de la bicuculina sobre el muscimol, y de la escopolamina junto con el muscimol fueron observados en dos tareas dependientes de hipocampo

(alternancia espontánea y evitación inhibitoria) y permitieron concluir que los efectos de la activación del receptor GABA_A en el septum medial sobre la memoria están mediados por un proceso que requiere de las proyecciones GABAérgicas septo-hipocampales y que esta activación de los receptores GABA_A en el septum medial antes de la recuperación lleva a un déficit en el recobro de la memoria.

El deterioro en la recuperación de la memoria posterior a una infusión de muscimol intraseptal en general ha sido explicado por el efecto que tiene esta intervención sobre la liberación de acetilcolina (ACh) en el hipocampo y por otro lado por el efecto que tiene el muscimol sobre el ritmo theta hipocampal y la desregulación del mismo sobre la memoria.

La explicación del efecto del muscimol en el septum medial sobre la memoria a través de la liberación de acetilcolina en el hipocampo, surge dada la evidencia que ha mostrado que las neuronas colinérgicas y GABAérgicas del septum medial contienen receptores tanto colinérgicos (de tipo muscarínico) como de tipo GABA_A (Gao, Hornung, & Fritschy, 1995; Van der Zee & Luiten, 1994), por lo tanto infusiones en el septum medial de agonistas o antagonistas GABAérgicos o colinérgicos tienen un efecto en ambos tipos de receptores que a su vez modulan la actividad hipocampal. Específicamente se ha observado que la presencia de un agonista muscarínico en el septum medial disminuye la actividad de interneuronas GABAérgicas hipocampales in vitro, aumentando la actividad general de las neuronas piramidales hipocampales a través de mecanismos desinhibitorios. Por otro lado, la infusión de antagonistas de GABA_A en el septum medial aumentan la liberación de ACh hipocampal, mientras que los agonistas de GABA_A disminuyen la liberación de ACh en el hipocampo (Moor, DeBoer, Westerink, 1998; Roland & Savage, 2009).

El sistema colinérgico hipocampal es ampliamente reconocido como importante para el aprendizaje y la memoria, sin embargo la mayoría de los estudios que han evaluado la influencia de la función colinérgica en la memoria lo hacen por medio de la

administración de fármacos pos-entrenamiento, dejando así un vacío en el estudio puntual de la función de este sistema en el proceso de recuperación de la información. Con el fin de obtener conclusiones más claras, algunos estudios han intervenido justo antes de la recuperación, cómo es el caso del estudio realizado por Huang, Wang, Rao, Zhong, Hu & Sheng (2011) en el cual se mostró por medio de una inyección intraperitoneal del antagonista muscarínico no selectivo escopolamina antes del entrenamiento o de la prueba de recuperación, que el sistema colinérgico es esencial para la adquisición de una tarea de memoria espacial, así como también para la recuperación de esta misma tarea. De la misma forma, varios estudios realizados con inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) los cuales aumentan los niveles de ACh disponible en el espacio sináptico previniendo su degradación en el hipocampo, mostraron que esta intervención promueve el aprendizaje y la memoria, revierte los efectos amnésicos de la escopolamina y participa en la generación del ritmo theta hipocampal (Gold, 2003; Wu, Newton, Atkins, Xu, Duman & Alreja, 2003).

De esta forma, se deduce entonces que el septum medial con sus componentes GABAérgico y colinérgico son elementos vitales para el aprendizaje y la memoria, y que la infusión de agonistas GABA_A en el septum medial conlleva a una disminución en la liberación de ACh hipocampal que puede explicar entonces los déficits de memoria encontrados en el presente estudio en los animales tratados con muscimol y que han sido encontrados ampliamente en estudios previos (Figura 33).

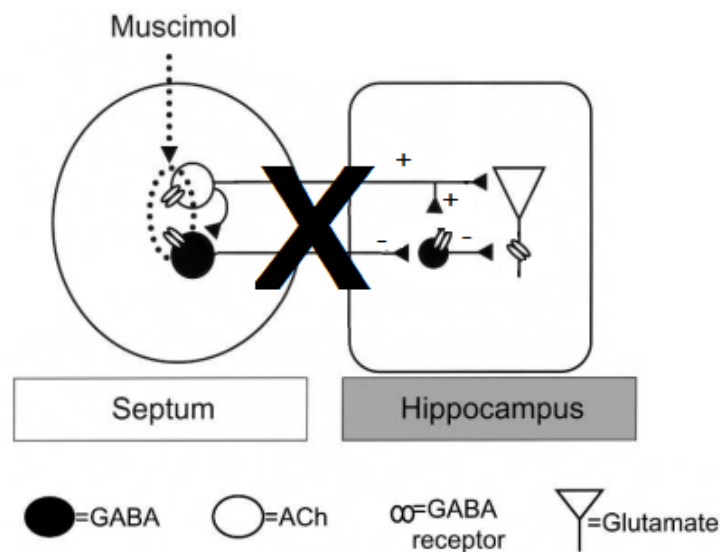


Figura 33. Ilustración esquemática del sistema septo-hipocámpico. El muscimol infundido en el septum medial se une a receptores GABAérgicos presentes en neuronas tanto GABAérgicas como colinérgicas, e inhibe la actividad de ambos tipos de neuronas de proyección. Como resultado, se bloquea la contribución de las proyecciones septo-hipocámpicas de ambos tipos en el hipocampo. (Adaptado de Krebs-Kraft, Wheeler & Parent, 2007).

Otra de las explicaciones que ha surgido para los déficits de memoria en consecuencia a la intervención sobre la conexión septum medial-hipocampo, son aquellas que hacen referencia a la desregulación del ritmo theta hipocámpico. Como se ha mencionado antes, existe una alta correspondencia entre el ritmo theta hipocámpico y la memoria para una gran variedad de tareas. Dado que la conexión septum medial-hipocampo con sus principales componentes acetilcolina y GABA son elementos vitales en la modulación del ritmo theta hipocámpico, se ha propuesto que los déficits producidos por antagonistas colinérgicos o agonistas GABAérgicos pueden estar relacionados con la desregulación del ritmo theta hipocámpico. Esta propuesta ha sido apoyada por los resultados obtenidos en varios estudios que han mostrado que la inhibición de la actividad de las células del septum medial a través de inyección de lidocaína o muscimol, es capaz de producir una supresión completa del ritmo theta hipocámpico (Pignatelli et al., 2012), relacionando directamente este efecto con alteraciones en la memoria (Huang et al., 2011).

Otro tipo de evidencia que apoya la relación entre la inactivación temporal del septum medial con los déficits en la memoria espacial asociados a la reducción del ritmo theta hipocampal, ha mostrado que el desempeño en este tipo de tareas después de la inactivación puede recuperarse por medio de estimulación eléctrica del fornix a un ritmo theta, apoyando la relación entre el ritmo theta y la codificación comportamental del espacio (Hasselmo & Stern, 2013). Otro tipo de intervención como es el corte del fórnix, ha mostrado que el eliminar de esta forma la proyección colinérgica y GABAérgica del septum medial al hipocampo, causa una disminución significativa en las oscilaciones del ritmo theta en la formación hipocampal, que además han sido correlacionadas con deterioros en la habilidad de las ratas para desempeñar algunas tareas, incluyendo las tareas espaciales del laberinto en T y laberinto acuático de Morris (Hasselmo, Hay, Ilyn & Gorchetchnikov, 2002).

Aunque existen algunos estudios que evalúan la relación entre el ritmo theta y el desempeño en tareas de memoria, una gran parte de éstos estudios se ha centrado en el papel del ritmo theta hipocampal sobre la fase de adquisición de la memoria. Por ejemplo, en un estudio realizado por Olvera-Cortés et al. (2002) se mostró que la actividad theta registrada en CA1 durante el aprendizaje de una tarea de memoria espacial en el laberinto acuático de Morris variaba a través del entrenamiento, sugiriendo que el ritmo theta es reactivo a la integración o asociación entre estímulos implícitos en el establecimiento de un mapa espacial, es decir que estos cambios observados están asociados al procesamiento de información, confirmando una vez más la importancia y el vínculo entre el ritmo theta hipocampal y la memoria espacial. Esto mismo fue encontrado en otro estudio en el cuál se observó que la lesión del septum medial afecta considerablemente el ritmo theta y que además perjudica el aprendizaje de una tarea espacial en laberinto radial, ya que los animales lesionados eventualmente aprendieron la tarea luego de 30 sesiones de entrenamiento, es decir que aprendieron significativamente más despacio que los animales control (Mitchell, Rawlins, Steward & Olton, 1982). Aunque la mayoría de estudios realizan la intervención farmacológica o la lesión antes del entrenamiento de la tarea, un estudio realizado por Mizumori, Perez, Alvarado, Barnes & McNaughton (1990) permitió observar el papel de la inactivación temporal del septum medial con tetracaína (un anestésico local que al igual que la lidocaína actúa inhibiendo los canales de sodio) sobre la adquisición, mantenimiento y

recobro de una tarea de memoria espacial en el laberinto radial. Este estudio reveló que la inyección de tetracaína afectó selectivamente la precisión del desempeño de los animales durante la prueba cuando fue inyectada justo antes del entrenamiento o de la recuperación, pero no después de la adquisición. Adicionalmente se observó que cuando la inyección de tetracaína fue realizada justo antes de la prueba de recuperación, el ritmo theta estaba significativamente disminuido con respecto al registrado durante el entrenamiento, evidenciando así que la inactivación temporal del septum medial con tetracaína afecta el desempeño de los animales durante la recuperación y que conjuntamente disminuye significativamente el ritmo theta hipocampal.

De esta forma, es posible observar que la evidencia previa apunta a que la inactivación o lesión del septum medial afecta drásticamente el ritmo theta hipocampal y así mismo el aprendizaje y la memoria de tareas espaciales. Es posible tomar esta evidencia y suponer que el déficit en el recobro de la memoria a largo plazo observado en el presente estudio puede ser explicado por los efectos de la inactivación temporal del septum medial con muscimol, es decir que el afectar el componente GABAérgico y colinérgico de la comunicación septum medial-hipocampo (dada la presencia de receptores GABA tanto en neuronas colinérgicas como GABAérgicas del septum medial), conlleva a una disminución del ritmo theta hipocampal (como se ha observado en otros estudios) y que esto, así como afecta el aprendizaje de tareas espaciales también afecta su recuperación, ya que como se ha observado previamente, este tipo de memoria dependiente de hipocampo requiere del óptimo funcionamiento de esta estructura tanto para el aprendizaje como para la recuperación de la memoria (Khakpai, Nasehi, Haeri-Rohani, Eidi & Zarrindast, 2013; Mizumori et al., 1990; Sara, 2007).

Como se mencionó anteriormente, uno de los análisis realizados en este estudio evidenció que en la prueba de recuperación (PCC) los animales tratados con muscimol tienen menor velocidad media y mayor latencia al primer agujero, sin embargo es importante resaltar que el grupo muscimol no es diferente de los otros grupos en estos dos indicadores, sino que es diferente de él mismo respecto al ensayo 8 de adquisición. Estos resultados encontrados en este análisis podrían ser interpretados más que un

déficit en el recobro de la memoria, como un posible déficit en el comportamiento exploratorio que afecta el desempeño de los animales en la prueba de recuperación.

El efecto de lesiones en el septum medial sobre la actividad exploratoria ha sido abordado por varios estudios los cuales han arrojado algunos resultados contradictorios. Uno de estos estudios fue realizado por Lamprea et al. (2003) en donde luego de una inyección intraseptal de 192 IgG-saporin (SAP) y de evaluar el comportamiento de ratas en un campo abierto, se observó que los animales tratados con SAP exhibieron una clara reducción del comportamiento exploratorio de todas las áreas del campo abierto, apoyando evidencia previa que muestra que lesiones electrolíticas del septum medial eliminan la motivación para iniciar la exploración de un campo abierto asequible desde la caja hogar y disminuye la exploración de objetos novedosos en un campo abierto (Kohler & Srebro, 1980, Myhrer 1989 citados en Lamprea et al., 2003). De esta forma, los autores atribuyen los déficits en el comportamiento exploratorio a la intervención en el sistema septo-hipocampal, involucrando así este componente en la motivación para explorar nuevos ambientes.

Por otro lado, en otro estudio realizado por Lecourtier, Pereira de Vasconcelos, Cosquer & Cassel (2010) en el cual se buscaba evaluar los efectos de una lesión selectiva de neuronas septo-hipocampales colinérgicas o GABAérgicas sobre la locomoción en un ambiente novedoso, se encontró que lesiones del componente colinérgico con 192-IgG-Saporin o del componente GABAérgico con orexin-saporin (una toxina que destruye las neuronas que contienen el receptor 2 de hipocretina, el cual está presente en todas las neuronas GABAérgicas del septum medial), no tienen ningún efecto en la actividad locomotora pero que la combinación de estos fármacos si aumentó los niveles de esta actividad. En cuanto al papel de las neuronas GABAérgicas sobre la locomoción, los autores proponen que dado que estas neuronas sólo proyectan a interneuronas GABAérgicas hipocampales, puede pensarse que su lesión resulta en un aumento en la actividad GABAérgica en el hipocampo y que por lo tanto, los tratamientos farmacológicos que imitan dicho aumento por medio de la infusión de agonistas GABA_B

como baclofen o agonistas de GABA_A como muscimol, no deben alterar los niveles de locomoción.

A pesar de tener evidencias contradictorias acerca del papel de la conexión septum medial-hipocampo en la exploración, los estudios previos muestran que hay una disminución en la actividad exploratoria o ningún efecto, sin embargo observando los indicadores obtenidos en el presente estudio es posible suponer que los animales tratados con muscimol no presenta una alteración en la exploración, ya que contrario a lo que se supondría, los indicadores de estos animales evidencian una mayor frecuencia de exploración, mayor número de errores de agujero y mayor distancia respecto a los otros dos grupos, por lo tanto las diferencias observadas en los indicadores de latencia al primer agujero y de velocidad media en la prueba de recuperación respecto al ensayo ocho de adquisición pueden deberse no a un déficit en la exploración, sino a un efecto del muscimol sobre la ansiedad, el principal componente emocional de la tarea.

El laberinto circular de Barnes, como se mencionó anteriormente es una tarea de aprendizaje espacial, la cual se basa originalmente en una plataforma circular elevada, con agujeros ubicados en la periferia. Motivados a escapar de la luz brillante, un ruido blanco intenso y el espacio abierto de la plataforma, los animales a través del entrenamiento y por medio de claves visuales distales, buscan y aprenden la ubicación de un agujero de escape el cual los conduce a una caja oscura ubicada debajo del laberinto (O'Leary & Brown, 2013).

En un estudio realizado por Harrison et al. (2009), se encontró después del entrenamiento de ratones en el laberinto acuático de Morris o en el laberinto de Barnes, los niveles de corticosterona en sangre eran significativamente diferentes entre los grupos. En primer lugar, se observó que los ratones *naïve* presentaban los niveles más bajos de corticosterona respecto a los otros dos grupos. Por otro lado, el laberinto de Morris fue el más estresante ya que los animales entrenados en éste laberinto presentaron niveles de corticosterona significativamente más altos que el de los ratones entrenados en el laberinto de Barnes, mostrando así que la exposición y entrenamiento en estos laberintos provoca una reacción emocional en los animales.

Esta respuesta de estrés que se observa ante la exposición al laberinto y sus componentes puede analizarse teniendo en cuenta estudios previos en los cuales de forma independiente se ha evaluado en roedores el efecto que tiene la exposición a espacios abiertos o a un ruido blanco. Por un lado, la preferencia en roedores por espacios cerrados y oscuros se remonta a los trabajos de Montgomery en 1958, en los cuales se mostró que la exposición a un corredor elevado y abierto provocaba un conflicto aproximación-evitación, el cual era considerablemente más fuerte que el provocado por la exposición a un corredor cerrado. Con el uso de un laberinto en Y con una variante en la proporción de brazos abiertos y cerrados, Montgomery mostró que los animales preferían claramente los brazos cerrados en todos los casos. La interpretación de éste comportamiento propuesto por Montgomery fue que la exposición a estímulos novedosos (en la forma de un corredor) puede provocar tanto miedo como exploración, generando así un conflicto entre comportamiento de aproximación y evitación, y que los corredores abiertos provocan un mayor estado de miedo y por lo tanto una mayor evitación que los corredores cerrados (Pellow, Chopin, File & Briley, 1985), evidenciando de esta forma la preferencia innata que tienen los roedores por los espacios cerrados y la evitación y ansiedad que generan en contraposición los espacios abiertos.

Otro de los elementos del laberinto de Barnes es el ruido blanco de fondo (BGN por sus siglas en inglés *-background noise*), el cual ha mostrado que puede afectar marcadamente el desempeño en varias tareas. Este tipo de estímulo se sabe que provoca respuestas de alertamiento que involucran la activación de sistemas colinérgicos y noradrenérgicos, además de respuestas de estrés cuando la estimulación auditiva alcanza un nivel elevado (por ejemplo mayor de 90 dB). Así, la variación en el desempeño de las tareas bajo la presencia de BGN de diferentes intensidades puede estar relacionada con la activación de áreas cerebrales relacionadas con la respuesta de estrés, incluyendo el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), núcleo central de la amígdala (CeA) y la amígdala basolateral (BLA). En general se ha propuesto que el efecto del BGN sobre el desempeño de tareas depende del nivel de alertamiento que éste produzca, y sigue una patrón en forma de U-invertida, en donde niveles alrededor de 70-80 dB mejoran el desempeño, mientras que intensidades muy altas de BGN (por

ejemplo 100dB o más) producen un excesivo estado de alertamiento que puede eliminar los efectos beneficiosos del BGN durante el desempeño en la tarea (Amemiya, Yanagita, Suzuki, Kubota, Motoki, Otsuka, Nishijima, Kita, 2010; Burow, Day & Campeau, 2005; Campeau & Watson, 1997; Helfferich & Palkovits, 2003).

De esta forma, se muestra que el laberinto de Barnes genera entre otros una respuesta emocional de ansiedad derivada de la exposición a la plataforma abierta y elevada, en conjunto con un ruido de fondo que ha sido relacionado con respuestas de estrés y alertamiento.

El papel de la conexión septum medial-hipocampo y su relación con la ansiedad ha sido expuesto principalmente por Jeffrey Gray, 1987 (Gray & McNaughton, 2000). Como ya se mencionó anteriormente el sistema septo-hipocampal es propuesto como la base neuroanatómica del “sistema de inhibición comportamental”, uno de los tres sistemas propuestos por Gray siendo los otros dos el sistema de lucha/huida y el otro un sistema de aproximación, el cual media la respuesta comportamental ante estímulos apetitivos secundarios que están emparejados con recompensa o no castigo. Según esta teoría, los estímulos potencialmente aversivos del ambiente (ambientes nuevos, señales de castigo o de no recompensa) producirían cambios comportamentales coordinados por un sistema de inhibición comportamental modulado por el sistema septo-hipocampal y por las estructuras que se comunican con él, principalmente las aferencias noradrenérgicas y serotoninérgicas. Finalmente, en la teoría de Gray se propone que el sistema de inhibición comportamental el cual tiene que ver con la evaluación de estímulos aversivos, puede no estar sólo involucrado en las manifestaciones de la ansiedad, sino que tiene un amplio rango de funciones en términos de aprendizaje y afrontamiento ante ambientes cambiantes (Pratt, 1992).

Anatómicamente, el septum esta extensamente conectado con el hipocampo y juntos forman una parte sustancial del sistema límbico. Funcionalmente, de acuerdo a la teoría de Gray, el septum y el hipocampo actúan en conjunto para controlar la ansiedad,

como ha sido evidenciado por la alta correspondencia entre los efectos de lesiones septales o hipocampales en paradigmas de aprendizaje aversivo tradicionales y los efectos de drogas ansiolíticas en los mismos paradigmas. Con respecto al septum, se ha encontrado que la ablación o inhibición farmacológica de esta área reduce los comportamientos de tipo ansioso en ratas en varios test como el laberinto en cruz elevado, sugiriendo que el septum juega normalmente un papel excitatorio en el control de la ansiedad (Degroot, Kashluba & Treit, 2001; Degroot & Treit, 2003). Teniendo en cuenta esto, es posible pensar que los efectos encontrados en el presente estudio reflejen un efecto ansiolítico del muscimol que pueda afectar el desempeño de los animales en el recobro de la tarea a largo plazo.

El efecto ansiolítico de inactivación o lesión del septum medial ha sido abordado por varios estudios en los cuales se ha observado que la infusión de muscimol, lidocaína o una lesión electrolítica, aumentan el porcentaje de tiempo y de entrada a los brazos abiertos en una laberinto en cruz elevado, así como también una disminución de los niveles de enterramiento (*burying*) en el paradigma de conducta de enterramiento defensivo (*shock-probe burying test*), una prueba en la cual los animales reciben un choque cada vez que tocan un bloque de madera recubierto con electrodos de plata y en consecuencia despliegan un comportamiento de enterramiento, el cual consiste en empujar el material de cama (aserrín) desde el piso de la cámara experimental hacia la fuente de choque, evitando contactos posteriores con este elemento. Este comportamiento de enterramiento ha sido relacionado con medidas de ansiedad, en donde ansiolíticos como diazepam que provoca un aumento en la exploración de los brazos abiertos en el laberinto en cruz elevado, provoca una disminución del comportamiento de enterramiento en esta prueba. De esta forma, el efecto ansiolítico de inactivación o lesión del septum medial en estas pruebas de ansiedad, han evidenciado que la estimulación de neuronas GABAérgicas directamente con un agonista del receptor GABA_A como el muscimol, puede tener efectos ansiolíticos que son prácticamente indiferenciables de los obtenidos con ansiolíticos tradicionales benzodiazepínicos (Degroot et al., 2001; Degroot & Treit, 2003; Lamprea et al., 2010; Treit & Pesold, 1990).

De acuerdo a la evidencia mostrada, sería posible plantear que en este estudio los animales tratados con muscimol no presentan un déficit de memoria, sino que sus niveles de ansiedad están bajos debido a la inyección de muscimol y por esto no tienen suficiente motivación para escapar de la situación aversiva de la luz, el sonido y la plataforma en el laberinto de Barnes, lo cual conlleva a una mayor latencia de llegada al agujero de escape y menor velocidad media. Sin embargo, los resultados obtenidos en comparación con el desempeño de los otros dos grupos también muestran incrementos significativos en los animales tratados con muscimol en los indicadores de frecuencia de exploraciones, número de errores y distancia recorrida, evidenciando en general una mayor actividad exploratoria de los agujeros y del laberinto en general. Estos indicadores elevados reflejan en conjunto una búsqueda activa del agujero de escape en el laberinto, lo cual reafirma la hipótesis de que los animales tratados con muscimol presentan un déficit de memoria que les impide recordar la ubicación exacta de agujero de escape y no un efecto ansiolítico ocasionado por el muscimol que disminuya su motivación para escapar de la situación aversiva del laberinto.

Teniendo en cuenta los análisis acerca del posible efecto del muscimol sobre la exploración de los animales y sobre el componente emocional de la tarea que permitieran suponer que estos dos elementos son los que explican los indicadores de los animales tratados con muscimol, es posible plantear con mayor certeza que el déficit observado en estos animales corresponde a un déficit de memoria que les impide recordar la ubicación espacial del agujero aprendida 24 horas antes, lo cual se evidencia en una búsqueda activa pero errada de este agujero en la plataforma del laberinto durante el ensayo de recuperación en el cual la caja de escape estaba disponible.

Finalmente los resultados obtenidos en el ensayo de extinción realizado 24 horas después de la adquisición de la tarea e inmediatamente después del ensayo de recuperación a largo plazo, revelan en primer lugar que los animales tratados con muscimol respecto a los animales de los grupos control y vehículo, exploran significativamente con menor frecuencia todos los agujeros del laberinto, incluido el agujero entrenado como agujero de escape. Estos resultados pueden sugerir que los

animales tratados con muscimol a pesar de haber tenido un ensayo dos minutos antes en el cual la caja de escape estaba disponible, en un primer momento pareciera que éste ensayo no genera una reactivación de la memoria.

La recuperación es un aspecto importante del procesamiento de la memoria dado que es la única forma de medirla. Sin embargo, la recuperación es también un aspecto dinámico de la memoria que puede provocar series extras de procesamiento, uno de estos procesos es la reconsolidación, en donde la recuperación desencadena un intervalo de tiempo en el cual la memoria original se vuelve lábil y es re-establecida. Otro proceso que ocurre durante la recuperación es la extinción, la cual es suscitada por la misma presentación que desencadena la recuperación de la memoria. Mientras que la reconsolidación es entendida como un restablecimiento de la memoria, la extinción de la memoria hace referencia a un proceso en el cual se da una disminución de un comportamiento basado en una asociación, cuando la relación de asociación que generaba el comportamiento original ha cambiado (Garelick & Storm, 2005; Lovibond, 2004).

Varios autores han sugerido que una recuperación no-reforzada de la memoria inicia la extinción de la misma y que durante esta recuperación las memorias consolidadas vuelven a ser vulnerables y que por lo tanto, para que ésta persista debe atravesar por una nueva etapa de estabilización llamada reconsolidación. Aunque la extinción implica una disminución en la respuesta, es claro que involucra un nuevo aprendizaje más que un des-aprendizaje, ya que además de haberse observado la necesidad de síntesis de proteínas para su establecimiento al igual que en el aprendizaje original, han sido observados varios fenómenos que indican que la respuesta puede reaparecer después de la extinción, sugiriendo que la extinción no elimina el aprendizaje original (Bouton et al., 2006; Pavlov, 1927, Rescorla, 2001 citados en Rossato et al., 2006).

Aunque la mayoría de los estudios acerca de extinción y recuperación se han realizado en tareas de miedo condicionado, estos en general han planteado que después que la memoria es recuperada, dos procesos aparentemente opuestos ocurren: por un lado la reconsolidación, la cual sirve para preservar la memoria para el contexto, y por otro lado la extinción, la cual sirve para reducir la memoria contextual (Garelick & Storm, 2005). En general, ha sido propuesto que la extinción y la reconsolidación son procesos que compiten y que esta competencia depende del periodo y/o número de sesiones de reactivación de la memoria, es decir que una re-exposición breve, como la causada por una sesión corta de recuperación inducirá reconsolidación, mientras que un periodo más prolongado o ensayos más largos o repetidos inducirán extinción (Pedreira & Maldonado, 2003). De esta forma se ha planteado que la presentación de un estímulo condicionado sólo, después de un entrenamiento en donde estaba pareado con un estímulo incondicionado, puede servir no sólo como un recordatorio o un “*primer*” para la recuperación de esa memoria, sino que también puede funcionar como un generador de reconsolidación y de extinción al mismo tiempo (Cammarota, Barros, Vianna, Bevilaqua, Coitinho, Szapiro, Izquierdo, Medina & Izquierdo, 2004).

A un nivel conceptual aunque la reconsolidación y la extinción son procesos separados, pueden involucrar mecanismos moleculares similares, por ejemplo, así como en la reconsolidación se han implicado la síntesis de proteínas, el factor de transcripción CREB y los receptores de NMDA, de forma similar en la extinción se han sido involucrados también los receptores de NMDA y la activación de varias proteínas kinasas (Nader, 2003). Además ambos procesos dependen de síntesis de proteínas, tal como se ha observado con el uso de inhibidores de síntesis de proteínas en donde se ha evidenciado que dependiendo de la naturaleza de la sesión de recuperación, puede dominar la extinción sobre la reconsolidación cuando las sesiones son más largas y más cercanas en el tiempo, de forma tal que el mismo tratamiento con un inhibidor de síntesis de proteínas, puede bloquear la reconsolidación o la extinción, dependiendo de las características del ensayo (Garelick & Storm, 2005).

De acuerdo a las propuestas de reconsolidación y extinción, es posible plantear que en el presente estudio la prueba de recuperación a largo plazo en donde la caja de escape estaba disponible (PCC) funciona como una prueba de recobro en el sentido que evalúa el aprendizaje con un ensayo exactamente igual a los de entrenamiento. Por otro lado el ensayo de extinción, funcionaría también como una prueba de recuperación, activando un proceso de reconsolidación de la memoria el cual puede ser visto como un re-almacenamiento de la memoria y a la vez daría inicio a un proceso de extinción pues en este ensayo la caja de escape ya no está disponible, es decir que la relación entre los estímulos y la respuesta ya no es vigente. Esta propuesta, es soportada por lo que han encontrado otros autores que plantean que en un ensayo de evitación inhibitoria, la primera vez que el animal es expuesto a una recuperación de la memoria sin la presencia el choque (el estímulo incondicionado) la extinción empieza su proceso, y es corroborado por el hecho de que varios tratamientos dados en el momento del primer ensayo pueden inhibir la retención medida en pruebas posteriores (Cammarota et al., 2004).

Es importante tener en cuenta que se habla de extinción del comportamiento en los animales tratados con muscimol, en la medida que si bien en la prueba de recuperación demuestran un déficit, los animales en algún punto escapan de la situación aversiva, por lo tanto en el ensayo de extinción se parte de la base de que los animales aprendieron (como es evidenciado por los indicadores durante la sesión de entrenamiento) y que luego del tratamiento con muscimol recuerdan la tarea, si bien presentan un claro déficit que se ve reflejado en una búsqueda activa pero errada del agujero de escape.

Por otro lado, existe evidencia previa la cual muestra que la extinción además de producir una disminución en la respuesta condicionada, también provoca un aumento en la variabilidad de respuestas (Neuringer, Kornell & Olufs, 2001), lo cual ha sugerido la participación de un componente emocional durante la extinción. De esta forma, otra posible explicación a la menor exploración de todos los agujeros del laberinto incluido el agujero entrenado como agujero de escape en los animales tratados con muscimol, puede ser que como parte de la variabilidad de respuestas en lugar de explorar el

laberinto estuvieran realizando otras conductas, es decir desplazarán su comportamiento exploratorio. El desplazamiento de conductas se refiere a comportamientos banales que los individuos ejecutan cuando están frustrados en la consecución de una meta (por ejemplo, la recompensa está ausente) o cuando son sujeto de influencias simultáneas ante motivaciones contrarias, como el conflicto entre atacar-huir al enfrentar un rival. Estos comportamientos son tradicionalmente considerados como fuera de contexto porque resultan poco relacionados con la actividad en desarrollo (Anselme, 2008). En general, el desplazamiento de conductas se ha visto como una forma de expresión de estados de ansiedad o como un desvío en la atención hacia otros estímulos diferentes a los que promueven la actividad en desarrollo como consecuencia de un conflicto, frustración o no recompensa (McFarland, 2007). Sin embargo, dado que el análisis realizado de otras conductas reveló que no hay diferencias significativas entre los grupos al menos en las conductas de acicalamiento y exploración de la periferia, las cuales representarían un desplazamiento de conducta dado que están poco relacionadas con la actividad de búsqueda del agujero meta y que la exploración de otros agujeros diferentes al meta no se considera una conducta desplazada pues esta racionada con la actividad en desarrollo, es posible sugerir que los animales tratados con muscimol no desplazan su conducta. Dado lo anterior, el desplazamiento de conductas no puede explicar la disminución en la exploración de todos los agujeros del laberinto durante el ensayo de extinción en los animales tratados con muscimol.

Teniendo claro que los animales tratados con muscimol no llevan a cabo conductas diferentes a las de la exploración de los agujeros del laberinto, el siguiente análisis se realizó con el objetivo de evaluar la exploración de los animales a todos los agujeros del laberinto. Éste análisis mostró que los animales del grupo muscimol tanto en frecuencia como en tiempo exploran menos el agujero entrenado como agujero de escape (agujero 0) respecto a los otros dos grupos. Además se observa que mientras la exploración del agujero 0 en los grupos control y vehículo es mayor que la de los demás agujeros, no se observa ninguna diferencia entre la exploración de todos los agujeros del laberinto en los animales del grupo muscimol.

Aunque el análisis anterior permite observar cómo distribuyen los animales su exploración en todos los agujeros del laberinto, no permite hacer una evaluación más específica del sector en donde se ubica el agujero de escape. Por esta razón se procedió a comparar la exploración del sector 1 (conformado por el agujero entrenado como meta y los dos agujeros adyacentes), con la exploración del sector 2 (conformado por los 15 agujeros restantes), de la forma en que fue descrito en un trabajo anterior de nuestro grupo (Vargas et al., 2011). Este análisis por sectores reveló que los animales del grupo muscimol muestran menor frecuencia y tiempo de exploración del sector uno respecto a los grupos control y vehículo y que además a diferencia de estos dos últimos, no presenta una mayor exploración del sector uno sobre el sector dos.

Los resultados tanto de la exploración de todos los agujeros como de los dos sectores, muestran que los animales del grupo muscimol no presentan una preferencia de exploración por el agujero entrenado como agujero de escape ni por el sector en donde éste se encuentra ubicado, lo primero respecto a los otros dos grupos y lo segundo respecto al sector dos conformado por los demás agujeros del laberinto. Debido a que los análisis realizados hasta el momento reflejan un promedio de la exploración de los animales durante los cuatro minutos de la prueba de extinción, se realizó una evaluación de estos resultados durante cada minuto del ensayo de extinción. El análisis por minuto mostró que al inicio de la extinción (minuto uno) el grupo muscimol sólo presenta una menor frecuencia de exploración del sector uno respecto al grupo control, sin embargo el indicador de tiempo refleja que si bien explora menos veces ese sector, el tiempo durante el cual lo hace no es diferente al tiempo que exploran éste mismo sector los grupos control y vehículo. Además al inicio del ensayo de extinción sólo los animales del grupo control exploran con mayor frecuencia y tiempo el sector uno respecto al sector dos. Durante el resto del ensayo de extinción se observa un menor tiempo y frecuencia de exploración del sector uno en el grupo muscimol respecto a los grupos control y vehículo, además estos últimos muestran una preferencia del sector uno sobre el sector dos, preferencia que no se observa en ningún minuto en los animales del grupo muscimol.

Estos resultados parecieran sugerir que el minuto uno del ensayo de extinción funciona como una prueba de recobro, sin embargo, a pesar de que pareciera que los tres grupos exploran de forma similar el sector uno, al observar que ni los animales del grupo vehículo ni los del grupo muscimol presentan una preferencia de éste sector sobre el sector dos, sugiere que estos animales o no recuerdan la información o son menos persistentes en la exploración del agujero entrenado como agujero de escape respecto a los animales del grupo control.

Como ha sido propuesto por otros autores, la ausencia de asociación entre estímulo condicionado y estímulo incondicionado empieza a ejercer su papel en la génesis de la extinción la primera vez que es percibida por el animal y que además muchos de los requerimientos moleculares de la extinción, como los receptores NMDA, la expresión de genes, síntesis de proteínas y las vías de ERK y PKA, son diferentes de los involucrados en la adquisición de miedo condicionado al menos en un aspecto: éstos son cruciales en el primer momento en que se da la nueva contingencia entre estímulo condicionado e incondicionado, durante la primera prueba de recuperación, es decir que juegan un papel importante sólo en el momento de inicio de la extinción y poco después, un ensayo o más después, estos elementos ya no son necesarios (Pavlov, 1927, Rescorla, 2001, Myers & Davis, 2002, Vianna et al., 2003 citados en Cammarota et al., 2004). Este tipo de evidencia permite suponer que hay una diferencia en el inicio del proceso de extinción en los grupos del presente estudio en consecuencia a sus diferentes tratamientos experimentales.

Varios estudios han evaluado el papel del sistema GABAérgico en el proceso de extinción y han mostrado a veces de forma indirecta su participación. Uno de estos estudios reveló que la liberación endógena de cannabinoides, específicamente su actuación sobre el receptor 1 facilita la extinción, mientras que el bloqueo de la acción del péptido liberador de gastrina, retarda la extinción de respuestas de miedo condicionado (McCabe et al., 2004). Estos receptores de endocannabinoides y del péptido liberador de gastrina están localizados en interneuronas GABAérgicas y su activación conlleva a una inhibición de la liberación de GABA en el primer caso y un aumento en la transmisión GABAérgica para el último, sugiriendo entonces que el sistema GABAérgico está altamente involucrado en la extinción del aprendizaje (Andó, Bíró, Csölle, Ledent &

Sperlágh, 2012; Roesler, Luft, Oliveira, Farias, Almeida, Quevedo, Dal Pizzol, Schröder, Izquierdo & Schwartsmann, 2006). La evaluación del sistema GABAérgico en la extinción ha mostrado que la modulación directa de neuronas GABAérgicas a través del sitio de unión para las benzodiazepinas (BZ) también afecta las respuestas de miedo condicionado. Específicamente, se ha visto que el uso de un agonista inverso para BZ, el cual atenúa el efecto del GABA en sus receptor, retarda la extinción de miedo condicionado, mientras que la potenciación de GABA por medio de un agonista de BZ como el clordiazepóxido facilita la extinción (Stowell, Berntson & Sarter, 2000). De la misma forma, en un estudio realizado por Williams, Gray, Sinden, Buckland & Rawlins (1990) se encontró que el uso de un fármaco ansiolítico como el clordiazepóxido, o intervenciones como la fornixotomía, hipocampectomía o lesiones del septum medial con ácido iboténico, facilitan la extinción de una respuesta de palanqueo en ensayos discretos de un programa de entrenamiento de razón fija 5 (RF5).

Teniendo en cuenta esta evidencia, es posible suponer que en el presente estudio los animales tratados con muscimol dada la inactivación del septum medial y su efecto sobre el sistema GABAérgico septo-hipocampal, extinguieron la tarea significativamente más rápido que los otros dos grupos de animales, probablemente esta facilitación de la extinción promovida por el muscimol se da durante el minuto uno del ensayo de extinción, lo que hace que durante los minutos restantes los animales no presenten una preferencia de exploración por el sector uno, ni una diferencia con el sector dos.

Es importante tener en cuenta que en el presente estudio fue utilizado el laberinto circular de Barnes como modelo de memoria espacial el cual se basa en una relación entre estímulos y respuestas, mientras que los estudios reportados hasta el momento han utilizado un entrenamiento de condicionamiento operante con ensayos discretos bajo una programa de reforzamiento de razón fija. Aunque lo anterior podría verse como una dificultad para establecer una relación entre los hallazgos encontrados por estos estudios y los reportados en el presente experimento, es importante tener en cuenta que la memoria espacial hace referencia a un tipo de aprendizaje asociativo en el cual se da un cambio conductual relativamente permanente y que es producto de la exposición repetida

a dos estímulos relacionados en términos de su contigüidad temporal, sus consecuencias y la validez predictiva entre el estímulo y la consecuencia, tal como sucede en el condicionamiento clásico (asociación entre estímulos) y condicionamiento operante (asociación entre respuestas y sus consecuencias), como los estudios expuestos anteriormente (Domjan, 1999). Por lo tanto es posible pensar que las explicaciones dadas a los resultados encontrados en estudios realizados con condicionamiento operante en donde se evalúa el papel del sistema GABAérgico sobre la extinción de la conducta de palanqueo, son aplicables a lo encontrado en el presente estudio, es decir que posiblemente la inactivación temporal del septum medial con un agonista GABAérgico facilita la extinción de la tarea de memoria espacial evaluada.

Dado que el muscimol si bien es un agonista GABAérgico, su infusión en el septum medial afecta tanto la transmisión GABAérgica como la colinérgica hacia el hipocampo, es importante también revisar el papel de la acetilcolina en la extinción. Al respecto, se ha encontrado una menor activación colinérgica en hipocampo luego de una sesión de extinción de una tarea de memoria espacial en un laberinto radial (Toumane, Durkin, Marighetto, Galey & Jaffard, 1988), y en general se ha propuesto que la disminución de la función colinérgica enlentece la extinción mientras que un aumento en los niveles de acetilcolina acelera este proceso. Lo anterior ha sido evidenciado por estudios en los cuales tratamientos con antagonistas colinérgicos como escopolamina aumentan la resistencia a la extinción (aumentando la emisión de respuestas aprendidas previamente durante la omisión del reforzador anterior) en varias situaciones incluidas la respuesta de palanqueo en programas de reforzamiento discretos, así mismo, la inyección de atropina hipocampal también provocó una resistencia a la extinción en una prueba de discriminación en un laberinto en Y. Por otro lado, se ha observado que un aumento en la función colinérgica acelera la extinción en varias tareas. Por medio del uso de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa como fisostigmina (la cual previene la inactivación de acetilcolina después de su liberación en el espacio sináptico) antes de la extinción de una tarea de palanqueo en un programa de Razón Fija, se ha observado que la extinción de éste comportamiento se acelera en comparación con ratas inyectadas con solución salina (para revisión consultar Mason, 1983). De esa forma, se observa que

mientras la disminución de la función colinérgica hipocampal enlentece la extinción, el aumento en los niveles de acetilcolina acelera este proceso.

Retomando lo planteado acerca del papel GABAérgico y colinérgico en la extinción, se encuentra un efecto opuesto de estos dos sistemas, por un lado el aumento de la actividad GABAérgica facilita la extinción, y por otro, la disminución en la actividad colinérgica enlentece este proceso. Teniendo en cuenta que la presencia de un agonista GABAérgico en el septum medial, conlleva a una disminución de la liberación de ACh en el hipocampo, en el presente estudio se tendría una doble situación en la cual se produce tanto un aumento de la liberación GABAérgica como una disminución de ACh en el hipocampo, de tal forma, que los hallazgos encontrados en el efecto de forma independiente de estos sistemas de neurotransmisión sobre la extinción, se encontrarían provocando una facilitación en la extinción por parte del componente GABAérgico y un enlentecimiento de éste proceso por acción del sistema colinérgico.

Dado que en el presente trabajo no se realizó una inactivación o lesión selectiva de neuronas GABAérgicas o colinérgicas, es difícil poder diferenciar el papel independiente de estos dos sistemas de neurotransmisión septo-hipocampal sobre la extinción de la tarea de memoria espacial. Sin embargo, teniendo en cuenta que las neuronas colinérgicas del septum medial hacen sinapsis con diferentes tipos de neuronas hipocampales incluyendo interneuronas GABAérgicas, es posible suponer que el bloqueo de la conexión colinérgica del septum medial con las interneuronas hipocampales, acentúa la desinhibición de estas interneuronas provocada en un primer lugar por la inhibición de las neuronas GABAérgicas del septum medial. De esta forma, con la infusión de muscimol predominaría un aumento de la liberación de GABA hipocampal, lo cual conllevaría (dada la evidencia conductual) a una prevalencia en la facilitación de la extinción de la tarea de memoria espacial (ver Figura 33).

Teniendo en cuenta las diferentes posturas es importante tener en cuenta los estudios previos en otro tipo de tareas de memoria, sin embargo las conclusiones a las

que se puede llegar en el presente estudio basadas en éste tipo de evidencia deben ser cuidadosas, pues las diferencias metodológicas del tipo de tarea, el modelo animal, sesiones de entrenamiento, duración y cantidad de ensayos de extinción utilizados pueden dificultar la extrapolación de la explicación del papel de los sistemas GABAérgico y colinérgico sobre la extinción al presente estudio. Así mismo, el planteamiento metodológico del estudio hace difícil diferenciar o separar los déficits de memoria encontrados en los animales con muscimol en la prueba de recuperación de los encontrados en el ensayo de extinción ya que como ha sido señalado por algunos autores, es difícil hacer una disociación experimental entre recuperación y extinción (Garelick & Storm, 2005).

Finalmente, aunque podría estar parcialmente explicado el efecto del muscimol sobre la extinción de la tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes, esto no es claro para los diferentes perfiles encontrados durante la extinción de los grupos control y vehículo. Dado que el grupo vehículo sólo muestra una mayor exploración tanto en tiempo como en frecuencia del sector uno a partir del minuto dos del ensayo de extinción, lo siguiente que se realizó fue evaluar la preferencia de los animales específicamente dentro del sector uno. Éste análisis mostró que ambos grupos control y vehículo, muestran una mayor exploración del agujero entrenado como agujero de escape respecto a sus adyacentes. Aunque este análisis permite ver una preferencia clara dentro del sector uno, refleja un promedio acumulado de la exploración de los animales durante cuatro minutos, por lo tanto se procedió a realizar este análisis durante cada uno de los cuatro minutos del ensayo de extinción.

El análisis de preferencia dentro del sector uno por minuto, reveló que los animales del grupo control sólo exploran en mayor tiempo y frecuencia el agujero entrenado como agujero de escape durante el minuto uno y en mayor frecuencia durante el minuto cuatro. Por otro lado, los animales del grupo vehículo muestran una mayor frecuencia de exploración del agujero de escape respecto a sus adyacentes durante casi todo el ensayo de extinción, excepto en el minuto cuatro y lo hacen por más tiempo sólo en los minutos dos y tres. Estos dos perfiles de exploración en la preferencia dentro del sector uno pareciera evidenciar una mayor flexibilidad comportamental en los animales del grupo control y una mayor persistencia en los animales del grupo vehículo.

Una de las posibles explicaciones de la diferencia encontrada entre los animales vehículo y control, radica en el efecto de la manipulación para la inyección intraseptal de los animales vehículo. En respuesta a eventos estresantes, el hipotálamo se activa para secretar el factor liberador de corticotropina (CRF) desde el núcleo paraventricular. Esta liberación de CRF en consecuencia causa la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la pituitaria anterior y en consecuencia, estimula la liberación de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. La activación de estas estructuras que conforman el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HHS) puede ser probada por los niveles de glucocorticoides (como corticosterona) en sangre y evidenciar una respuesta de estrés en el organismo (Aguilera, 2011; Sandi et al. 2001).

Si bien no existen estudios que evalúen el efecto de la inyección intraseptal sobre los niveles de estrés de los animales, en un estudio en el que se evaluó los niveles de corticosterona en orina de ratones en respuesta a una inyección intraperitoneal de solución salina se encontró que esta manipulación clasificada como un estresor agudo leve, produjo un aumento significativo en los niveles de corticosterona en orina, una y dos horas después de la inyección (Meijer, Lemmens, Van Zutphen & Baumans, 2005). Aunque no existe evidencia acerca del momento a partir del cual se elevan los niveles de corticosterona en consecuencia a una inyección intraperitoneal, otros estudios con modelos de estrés agudo leve han mostrado que una sesión de nado forzado de 10 min, provoca un aumento significativo casi inmediato de los niveles de corticosterona en sangre, confirmando que este procedimiento conlleva a una respuesta rápida de estrés en el organismo (Zareian, Vahid Karimi, Dorneyani, 2011). De la misma forma, otro estudio mostró que los niveles de corticosterona en ratas medidos 5, 10, 15 y 60 minutos después de remover las cajas de los estantes hacia el piso, mostraban un aumento significativo en los niveles de corticosterona en plasma a los 5 minutos, que alcanza un pico a los 15 minutos y regresa a niveles basales aproximadamente 60 minutos después (Gärtner, Büttner, Döhler, Friedel, Lindena, Trautschold, 1980). Estos estudios muestran entonces, que en respuesta ante manipulaciones sutiles o de estrés agudo leve, los animales presentan una respuesta de estrés rápida que puede evidenciarse por un aumento en los niveles de corticosterona en sangre, sugiriendo entonces que es posible

que los animales del grupo vehículo en el presente estudio presenten una respuesta de estrés consecuente a la inyección intraseptal de solución salina, y que esto puede verse relacionado con el perfil que se observa de la preferencia en el sector uno de estos animales durante la extinción.

La exposición al estrés, dependiendo de su intensidad y duración, afecta el aprendizaje de forma adaptativa o no. La mayoría de estudios que se han enfocado en los efectos del estrés en procesos cognitivos han usado el condicionamiento de miedo, con el cual se ha podido observar la inhibición de la respuesta por medio de procedimientos de extinción, tal como ha sido observado en otro tipo de tareas. Adicionalmente, se ha descrito que la transmisión GABAérgica juega un papel primario en la modulación de respuestas comportamentales resultantes de una experiencia estresante y que puede parcialmente mediar el aprendizaje inhibitorio durante la extinción (Akirav & Maroun, 2007).

Algunos estudios realizados evaluando el efecto del estrés sobre la extinción de la memoria han revelado en general que la exposición previa a estrés perjudica el aprendizaje de la extinción en la tarea de miedo condicionado (Akirav & Maroun, 2007; Izquierdo, Wellman & Holmes, 2006). Por otro lado, en un estudio realizado con humanos se encontró que el estrés promueve comportamientos persistentes, es decir una perseverancia durante la extinción de la respuesta recompensada previamente, dificultando así la adquisición de la extinción (Schwabe & Wolf, 2011).

Teniendo en cuenta los estudios que han mostrado que el estrés afecta la adquisición de la extinción, es posible plantear entonces que el perfil de los animales del grupo vehículo durante la extinción, pareciera reflejar una dificultad para adquirir esta nueva contingencia entre los estímulos, ya que se evidencia una perseverancia de los animales en explorar el agujero entrenado como agujero de escape respecto a sus adyacentes desde el inicio del ensayo de extinción y hasta el minuto tres, esto sumado a una preferencia por éste sector a partir del minuto dos de este ensayo.

Por otro lado, es posible pensar que durante el minuto uno, la prueba de extinción funciona como una prueba de recobro en donde los animales del grupo vehículo bajo los efectos del estrés de la manipulación para la inyección intraseptal de solución salina, sumada a la situación de no-recompensa que como ha sido explicado anteriormente provoca respuestas de ansiedad, pueden en conjunto causar una mayor respuesta de estrés la cual en consecuencia genera una liberación mayor de glucocorticoides, que como se ha visto en otros estudios provoca un déficit en la recuperación de la memoria adquirida previamente (Roozendaal, 2002). Este déficit ha sido apoyado por estudios en los cuales ha sido evaluado el efecto del estrés sobre la recuperación de memoria espacial en el laberinto radial acuático y se ha encontrado que los animales estresados cometen una mayor cantidad de errores que aquellos no estresados (Sandi, Woodson, Haynes, Park, Touyarot, Lopez-Fernandez, Venero & Diamond, 2005). Así mismo, este efecto de detrimento en la recuperación de la memoria espacial en el laberinto de Barnes en consecuencia a una exposición a un periodo de estrés agudo fue encontrado por un estudio en donde la restricción motora durante una hora antes de la prueba de recuperación, perjudicó el recobro de la ubicación espacial del agujero meta (Troncoso et al., 2010).

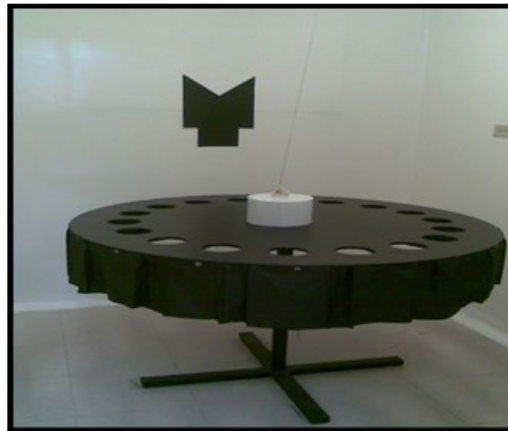
Teniendo en cuenta lo anterior, es posible plantear que en los animales del grupo vehículo la inyección intraseptal de solución salina y el cambio en las contingencias experimentadas por el animal durante el primer minuto del ensayo de extinción, tienen un efecto diferencial durante el inicio de este ensayo (que funciona como una prueba de recobro) y durante los siguientes minutos de la extinción. En primer lugar, durante el primer minuto los animales tratados con vehículo presentan un déficit en el recobro el cual se evidencia por una exploración no diferente entre el sector uno y el sector dos. Sin embargo, en los siguientes minutos del ensayo de extinción estos animales presentan una mayor perseverancia en la exploración del agujero entrenado como agujero de escape respecto a sus adyacentes y del sector en donde éste se encuentra ubicado, reflejando así en un segundo momento un déficit en la adquisición de la nueva contingencia.

Finalmente los resultados observados en el presente estudio en la preferencia dentro del sector uno, reflejan en los animales control un perfil normal en el inicio de un proceso de extinción en el cual el primer minuto funciona como una prueba de recobro, en la cual los animales presentan una mayor frecuencia y tiempo de exploración del agujero entrenado como agujero de escape, respecto a sus adyacente, y que luego del primer minuto deja de presentarse esta preferencia en la exploración del agujero entrenado como agujero de escape aunque se mantiene una mayor exploración del sector en el cual este agujero está ubicado.

En conclusión, el presente estudio permite observar en primer lugar que tanto los animales del grupo control como los del grupo cirugía aprendieron la tarea, demostrando que la implantación crónica de cánulas intraseptales no afecta el aprendizaje de la tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes. En segundo lugar, se evaluó el efecto de la inactivación del septum medial con el agonista GABAérgico muscimol sobre la recuperación a largo plazo de la memoria espacial, reflejando que los animales tratados con muscimol presentan un déficit en el recobro de la información adquirida 24 horas antes, probablemente debido a la disminución de los niveles de acetilcolina en el hipocampo y/o por la desregulación del ritmo theta hipocámpal en consecuencia al tratamiento con muscimol en el septum medial. Finalmente, al evaluar el efecto del tratamiento experimental sobre la extinción de la tarea de memoria espacial, se observó que posiblemente los animales tratados con el agonista GABAérgico extinguen la tarea más rápido que los animales de los otros dos grupos, probablemente por el aumento de los niveles de GABA en hipocampo en consecuencia al tratamiento con muscimol. Por otro lado, durante la extinción también se observó que los animales tratados con una inyección intraseptal de solución salina presentan en un primer momento un déficit en el recobro de la información, seguido de una mayor perseverancia en la exploración del agujero entrenado como meta y del área donde éste se encuentra ubicado, probablemente por los efectos del estrés en consecuencia a la manipulación para la inyección sumados con la respuesta emocional ante el cambio en las contingencias experimentales. Por último, se observó que los animales del grupo control reflejan un comportamiento flexible, el cual se observa en el proceso de extinción por la disminución de la conducta exploratoria del agujero entrenado como agujero de escape a lo largo de éste ensayo.

Finalmente, se puede concluir que para futuros estudios es necesario realizar modificaciones a los procedimientos llevados a cabo en este experimento para confirmar en primer lugar la eficacia de un único ensayo de extinción de cuatro minutos sobre la memoria espacial en un laberinto circular de Barnes, y así poder reafirmar el efecto de la inyección intraseptal de solución salina en la extinción, y la inactivación del septum medial con muscimol sobre la extinción de una tarea de memoria espacial en este laberinto. De esta misma forma, sería interesante realizar una prueba de recuperación de la extinción 24 horas después de este ensayo para evaluar el recobro de este nuevo aprendizaje bajo las tres condiciones de este estudio, así como también sería importante tener un grupo adicional de animales a los cuales se les realice la intervención justo antes de la extinción, con el fin de evitar los efectos proactivos que tiene esta intervención antes de la prueba de recuperación en donde la caja de escape está disponible.

A. Anexo: Instrumento



Instrumento empleado durante el experimento. Laberinto circular de Barnes. Vista lateral del Laberinto circular de Barnes, se identifican los dieciocho agujeros del laberinto, la caja de salida hacia la mitad del laberinto y las claves extralaberínticas ubicadas en las paredes de la sala experimental

B. Anexo:

Resultados adquisición

Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)

Dependent Variable: Tiempo de latencia

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.050)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	617.834	617.834	0.127	0.726
Sujeto(Grupo)	18	87576.750	4865.375		
Ensayo	7	100790.189	14398.598	7.552	<0.001
Grupo x Ensayo	7	19536.420	2790.917	1.464	0.186
Residual	126	240232.833	1906.610		
Total	159	442277.450	2781.619		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	4.120	0.356	0.726	0.050	No

Comparisons for factor: Ensayo within CIRUGÍ

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 8	66.886	3.905	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 7	59.645	3.483	0.001	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 6	54.021	3.154	0.002	0.002	No
adq 1 vs. adq 4	50.004	2.920	0.004	0.002	No
adq 3 vs. adq 8	49.691	2.901	0.004	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	47.106	2.750	0.007	0.002	No
adq 1 vs. adq 2	44.266	2.585	0.011	0.002	No
adq 3 vs. adq 7	42.450	2.479	0.015	0.002	No
adq 3 vs. adq 6	36.827	2.150	0.033	0.003	No
adq 3 vs. adq 4	32.810	1.916	0.058	0.003	No
adq 3 vs. adq 5	29.912	1.747	0.083	0.003	No
adq 3 vs. adq 2	27.072	1.581	0.116	0.003	No
adq 2 vs. adq 8	22.619	1.321	0.189	0.003	No
adq 5 vs. adq 8	19.779	1.155	0.250	0.003	No
adq 1 vs. adq 3	17.194	1.004	0.317	0.004	No
adq 4 vs. adq 8	16.881	0.986	0.326	0.004	No
adq 2 vs. adq 7	15.378	0.898	0.371	0.004	No
adq 6 vs. adq 8	12.865	0.751	0.454	0.005	No
adq 5 vs. adq 7	12.538	0.732	0.465	0.005	No
adq 2 vs. adq 6	9.755	0.570	0.570	0.006	No
adq 4 vs. adq 7	9.640	0.563	0.575	0.006	No
adq 7 vs. adq 8	7.241	0.423	0.673	0.007	No
adq 5 vs. adq 6	6.915	0.404	0.687	0.009	No
adq 2 vs. adq 4	5.738	0.335	0.738	0.010	No
adq 6 vs. adq 7	5.623	0.328	0.743	0.013	No
adq 4 vs. adq 6	4.017	0.235	0.815	0.017	No
adq 5 vs. adq 4	2.898	0.169	0.866	0.025	No
adq 2 vs. adq 5	2.840	0.166	0.869	0.050	No

Comparisons for factor: Ensayo within CTRL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 8	111.634	4.783	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 7	108.308	4.641	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 6	100.704	4.315	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 3	100.221	4.294	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 5	93.579	4.009	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 4	87.148	3.734	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 2	58.765	2.518	0.013	0.002	No
adq 2 vs. adq 8	52.869	2.265	0.025	0.002	No
adq 2 vs. adq 7	49.543	2.123	0.036	0.003	No
adq 2 vs. adq 6	41.939	1.797	0.075	0.003	No
adq 2 vs. adq 3	41.456	1.776	0.078	0.003	No
adq 2 vs. adq 5	34.813	1.492	0.138	0.003	No
adq 2 vs. adq 4	28.383	1.216	0.226	0.003	No
adq 4 vs. adq 8	24.486	1.049	0.296	0.003	No
adq 4 vs. adq 7	21.160	0.907	0.366	0.004	No
adq 5 vs. adq 8	18.055	0.774	0.441	0.004	No
adq 5 vs. adq 7	14.730	0.631	0.529	0.004	No
adq 4 vs. adq 6	13.557	0.581	0.562	0.005	No
adq 4 vs. adq 3	13.073	0.560	0.576	0.005	No
adq 3 vs. adq 8	11.413	0.489	0.626	0.006	No
adq 6 vs. adq 8	10.929	0.468	0.640	0.006	No
adq 3 vs. adq 7	8.087	0.347	0.730	0.007	No
adq 6 vs. adq 7	7.604	0.326	0.745	0.009	No
adq 5 vs. adq 6	7.126	0.305	0.761	0.010	No
adq 5 vs. adq 3	6.642	0.285	0.776	0.013	No
adq 4 vs. adq 5	6.431	0.276	0.783	0.017	No
adq 7 vs. adq 8	3.326	0.142	0.887	0.025	No
adq 3 vs. adq 6	0.484	0.0207	0.984	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 1					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	44.274	1.979	0.050	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 2					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	29.775	1.331	0.186	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 3					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	38.752	1.732	0.086	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 4					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	7.131	0.319	0.750	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 5					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	2.198	0.0983	0.922	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 6					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	2.409	0.108	0.914	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 7					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	4.389	0.196	0.845	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 8					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	0.474	0.0212	0.983	0.050	No

Latencia al primer agujero**Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)**

Dependent Variable: Latencia al primer agujero

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	42.382	42.382	0.575	0.458
Sujeto(Grupo)	18	1327.151	73.731		
Ensayo	7	5006.304	715.186	14.032	<0.001
Grupo x Ensayo	7	1575.386	225.055	4.416	<0.001
Residual	126	6421.866	50.967		
Total	159	13428.159	84.454		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):

Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	1.079	0.758	0.458	0.050	No

Comparisons for factor: **Ensayo within CIRUGÍ**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 7	9.840	3.514	0.001	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 8	9.299	3.321	0.001	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 6	8.668	3.095	0.002	0.002	No
adq 2 vs. adq 7	8.511	3.040	0.003	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	8.272	2.954	0.004	0.002	No
adq 2 vs. adq 8	7.971	2.846	0.005	0.002	No
adq 2 vs. adq 6	7.339	2.621	0.010	0.002	No
adq 2 vs. adq 5	6.943	2.480	0.014	0.002	No
adq 1 vs. adq 4	6.775	2.420	0.017	0.003	No
adq 1 vs. adq 3	6.289	2.246	0.026	0.003	No
adq 2 vs. adq 4	5.447	1.945	0.054	0.003	No
adq 2 vs. adq 3	4.960	1.771	0.079	0.003	No
adq 3 vs. adq 7	3.551	1.268	0.207	0.003	No
adq 4 vs. adq 7	3.065	1.094	0.276	0.003	No
adq 3 vs. adq 8	3.010	1.075	0.284	0.004	No
adq 4 vs. adq 8	2.524	0.901	0.369	0.004	No
adq 3 vs. adq 6	2.379	0.850	0.397	0.004	No
adq 3 vs. adq 5	1.983	0.708	0.480	0.005	No
adq 4 vs. adq 6	1.893	0.676	0.500	0.005	No
adq 5 vs. adq 7	1.568	0.560	0.577	0.006	No
adq 4 vs. adq 5	1.497	0.535	0.594	0.006	No
adq 1 vs. adq 2	1.329	0.475	0.636	0.007	No
adq 6 vs. adq 7	1.172	0.419	0.676	0.009	No
adq 5 vs. adq 8	1.027	0.367	0.714	0.010	No
adq 6 vs. adq 8	0.631	0.225	0.822	0.013	No
adq 8 vs. adq 7	0.541	0.193	0.847	0.017	No
adq 3 vs. adq 4	0.486	0.174	0.862	0.025	No
adq 5 vs. adq 6	0.396	0.141	0.888	0.050	No

Comparisons for factor: Ensayo within CTRL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 7	28.696	7.520	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 6	27.705	7.260	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 5	27.005	7.077	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 3	26.373	6.911	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 4	26.129	6.847	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 8	25.494	6.681	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 2	23.907	6.265	0.000	0.002	Yes
adq 2 vs. adq 7	4.789	1.255	0.212	0.002	No
adq 2 vs. adq 6	3.797	0.995	0.322	0.003	No
adq 8 vs. adq 7	3.202	0.839	0.403	0.003	No
adq 2 vs. adq 5	3.097	0.812	0.419	0.003	No
adq 4 vs. adq 7	2.567	0.673	0.502	0.003	No
adq 2 vs. adq 3	2.465	0.646	0.519	0.003	No
adq 3 vs. adq 7	2.323	0.609	0.544	0.003	No
adq 2 vs. adq 4	2.222	0.582	0.561	0.004	No
adq 8 vs. adq 6	2.210	0.579	0.563	0.004	No
adq 5 vs. adq 7	1.691	0.443	0.658	0.004	No
adq 2 vs. adq 8	1.587	0.416	0.678	0.005	No
adq 4 vs. adq 6	1.575	0.413	0.680	0.005	No
adq 8 vs. adq 5	1.510	0.396	0.693	0.006	No
adq 3 vs. adq 6	1.332	0.349	0.728	0.006	No
adq 6 vs. adq 7	0.991	0.260	0.795	0.007	No
adq 8 vs. adq 3	0.878	0.230	0.818	0.009	No
adq 4 vs. adq 5	0.875	0.229	0.819	0.010	No
adq 5 vs. adq 6	0.700	0.183	0.855	0.013	No
adq 8 vs. adq 4	0.635	0.166	0.868	0.017	No
adq 3 vs. adq 5	0.632	0.166	0.869	0.025	No
adq 4 vs. adq 3	0.243	0.0638	0.949	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 1					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	17.933	5.215	0.000	0.050	Yes
Comparisons for factor: Grupo within adq 2					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	4.645	1.351	0.179	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 3					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	2.150	0.625	0.533	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 4					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	1.420	0.413	0.680	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 5					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	0.799	0.232	0.817	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 6					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	1.103	0.321	0.749	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 7					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	0.922	0.268	0.789	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 8					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	1.739	0.506	0.614	0.050	No

Distancia recorrida**Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)**

Dependent Variable: Distancia recorrida

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.457)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	21461.472	21461.472	0.467	0.503
Sujeto(Grupo)	18	826988.038	45943.780		
Ensayo	7	551420.300	78774.329	2.571	0.016
Grupo x Ensayo	7	233353.827	33336.261	1.088	0.375
Residual	126	3860901.278	30642.074		
Total	159	5701025.721	35855.508		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	24.282	0.683	0.503	0.050	No

Comparisons for factor: **Ensayo within CIRUGÍ**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 8	275.194	4.008	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 6	272.372	3.967	0.000	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 7	236.738	3.448	0.001	0.002	Yes
adq 1 vs. adq 4	212.071	3.089	0.002	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	204.871	2.984	0.003	0.002	No
adq 1 vs. adq 2	197.971	2.883	0.005	0.002	No
adq 3 vs. adq 8	193.637	2.820	0.006	0.002	No
adq 3 vs. adq 6	190.816	2.779	0.006	0.002	No
adq 3 vs. adq 7	155.181	2.260	0.026	0.003	No
adq 3 vs. adq 4	130.515	1.901	0.060	0.003	No
adq 3 vs. adq 5	123.315	1.796	0.075	0.003	No
adq 3 vs. adq 2	116.414	1.696	0.092	0.003	No
adq 1 vs. adq 3	81.556	1.188	0.237	0.003	No
adq 2 vs. adq 8	77.223	1.125	0.263	0.003	No
adq 2 vs. adq 6	74.402	1.084	0.281	0.004	No
adq 5 vs. adq 8	70.322	1.024	0.308	0.004	No
adq 5 vs. adq 6	67.501	0.983	0.327	0.004	No
adq 4 vs. adq 8	63.123	0.919	0.360	0.005	No
adq 4 vs. adq 6	60.301	0.878	0.381	0.005	No
adq 2 vs. adq 7	38.767	0.565	0.573	0.006	No
adq 7 vs. adq 8	38.456	0.560	0.576	0.006	No
adq 7 vs. adq 6	35.635	0.519	0.605	0.007	No
adq 5 vs. adq 7	31.866	0.464	0.643	0.009	No
adq 4 vs. adq 7	24.667	0.359	0.720	0.010	No
adq 2 vs. adq 4	14.101	0.205	0.838	0.013	No
adq 5 vs. adq 4	7.200	0.105	0.917	0.017	No
adq 2 vs. adq 5	6.901	0.101	0.920	0.025	No
adq 6 vs. adq 8	2.821	0.0411	0.967	0.050	No

Comparisons for factor: Ensayo within CTRL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 8	171.598	1.834	0.069	0.002	No
adq 1 vs. adq 3	170.162	1.819	0.071	0.002	No
adq 1 vs. adq 7	131.281	1.403	0.163	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	106.159	1.135	0.259	0.002	No
adq 1 vs. adq 2	94.016	1.005	0.317	0.002	No
adq 4 vs. adq 8	91.969	0.983	0.328	0.002	No
adq 4 vs. adq 3	90.532	0.968	0.335	0.002	No
adq 6 vs. adq 8	86.841	0.928	0.355	0.002	No
adq 6 vs. adq 3	85.405	0.913	0.363	0.003	No
adq 1 vs. adq 6	84.757	0.906	0.367	0.003	No
adq 1 vs. adq 4	79.630	0.851	0.396	0.003	No
adq 2 vs. adq 8	77.582	0.829	0.409	0.003	No
adq 2 vs. adq 3	76.146	0.814	0.417	0.003	No
adq 5 vs. adq 8	65.440	0.699	0.486	0.003	No
adq 5 vs. adq 3	64.004	0.684	0.495	0.004	No
adq 4 vs. adq 7	51.651	0.552	0.582	0.004	No
adq 6 vs. adq 7	46.524	0.497	0.620	0.004	No
adq 7 vs. adq 8	40.317	0.431	0.667	0.005	No
adq 7 vs. adq 3	38.881	0.416	0.678	0.005	No
adq 2 vs. adq 7	37.265	0.398	0.691	0.006	No
adq 4 vs. adq 5	26.529	0.284	0.777	0.006	No
adq 5 vs. adq 7	25.122	0.268	0.789	0.007	No
adq 6 vs. adq 5	21.402	0.229	0.819	0.009	No
adq 4 vs. adq 2	14.387	0.154	0.878	0.010	No
adq 2 vs. adq 5	12.142	0.130	0.897	0.013	No
adq 6 vs. adq 2	9.259	0.0990	0.921	0.017	No
adq 4 vs. adq 6	5.127	0.0548	0.956	0.025	No
adq 3 vs. adq 8	1.436	0.0153	0.988	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 1					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	104.678	1.238	0.218	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 2					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	0.724	0.00856	0.993	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 3					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	193.284	2.285	0.024	0.050	Yes
Comparisons for factor: Grupo within adq 4					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	27.763	0.328	0.743	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 5					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	5.965	0.0705	0.944	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 6					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	82.937	0.981	0.329	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 7					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	0.779	0.00921	0.993	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 8					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	1.083	0.0128	0.990	0.050	No

Errores de agujero

Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)					
Dependent Variable: Errores de agujero					
Normality Test:	Failed	(P < 0.050)			
Equal Variance Test:	Passed	(P = 0.641)			
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	2.453	2.453	0.0655	0.801
Sujeto(Grupo)	18	674.615	37.479		
Ensayo	7	379.843	54.263	2.010	0.059
Grupo x Ensayo	7	131.743	18.820	0.697	0.674
Residual	126	3401.538	26.996		
Total	159	4654.194	29.272		

Frecuencia de errores

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de errores		
	<i>Control Adq1</i>	<i>Control Ad8</i>
Media	8.85714286	2.57142857
Varianza	78.1428571	6.61904762
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.83386404	
P(T<=t) una cola	0.05818171	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.11636341	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de errores		
	<i>Cirugía Adq1</i>	<i>Cirugía Adq8</i>
Media	4.86363636	1.86363636
Varianza	33.0757576	6.40909091
Observaciones	22	22
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	21	
Estadístico t	2.94936345	
P(T<=t) una cola	0.0038284	
Valor crítico de t (una cola)	1.7207429	
P(T<=t) dos colas	0.0076568	
Valor crítico de t (dos colas)	2.07961384	

Errores ponderados

Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)

Dependent Variable: Errores ponderados

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.119)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	1064.323	1064.323	0.00763	0.931
Sujeto(Grupo)	18	2512011.239	139556.180		
Ensayo	7	2015979.874	287997.125	2.732	0.011
Grupo x Ensayo	7	801080.401	114440.057	1.086	0.376
Residual	126	13282200.462	105414.289		
Total	159	18952941.544	119200.890		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	5.407	0.0873	0.931	0.050	No

Comparisons for factor: **Ensayo within CIRUGÍ**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 3 vs. adq 8	382.873	3.007	0.003	0.002	No
adq 3 vs. adq 6	373.160	2.930	0.004	0.002	No
adq 1 vs. adq 8	361.247	2.837	0.005	0.002	No
adq 3 vs. adq 7	355.101	2.788	0.006	0.002	No
adq 1 vs. adq 6	351.534	2.760	0.007	0.002	No
adq 1 vs. adq 7	333.475	2.619	0.010	0.002	No
adq 3 vs. adq 5	301.593	2.368	0.019	0.002	No
adq 3 vs. adq 2	284.656	2.235	0.027	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	279.967	2.198	0.030	0.003	No
adq 1 vs. adq 2	263.030	2.065	0.041	0.003	No
adq 4 vs. adq 8	194.529	1.528	0.129	0.003	No
adq 3 vs. adq 4	188.344	1.479	0.142	0.003	No
adq 4 vs. adq 6	184.816	1.451	0.149	0.003	No
adq 4 vs. adq 7	166.757	1.309	0.193	0.003	No
adq 1 vs. adq 4	166.718	1.309	0.193	0.004	No
adq 4 vs. adq 5	113.249	0.889	0.376	0.004	No
adq 2 vs. adq 8	98.218	0.771	0.442	0.004	No
adq 4 vs. adq 2	96.312	0.756	0.451	0.005	No
adq 2 vs. adq 6	88.504	0.695	0.488	0.005	No
adq 5 vs. adq 8	81.280	0.638	0.524	0.006	No
adq 5 vs. adq 6	71.567	0.562	0.575	0.006	No

adq 2 vs. adq 7	70.446	0.553	0.581	0.007	No
adq 5 vs. adq 7	53.508	0.420	0.675	0.009	No
adq 7 vs. adq 8	27.772	0.218	0.828	0.010	No
adq 3 vs. adq 1	21.626	0.170	0.865	0.013	No
adq 7 vs. adq 6	18.059	0.142	0.887	0.017	No
adq 2 vs. adq 5	16.937	0.133	0.894	0.025	No
adq 6 vs. adq 8	9.713	0.0763	0.939	0.050	No
Comparisons for factor: Ensayo within CTRL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 1 vs. adq 8	422.349	2.434	0.016	0.002	No
adq 1 vs. adq 3	369.865	2.131	0.035	0.002	No
adq 1 vs. adq 7	351.755	2.027	0.045	0.002	No
adq 1 vs. adq 5	319.893	1.843	0.068	0.002	No
adq 2 vs. adq 8	319.852	1.843	0.068	0.002	No
adq 1 vs. adq 6	297.713	1.715	0.089	0.002	No
adq 2 vs. adq 3	267.368	1.541	0.126	0.002	No
adq 2 vs. adq 7	249.259	1.436	0.153	0.002	No
adq 1 vs. adq 4	243.236	1.402	0.164	0.003	No
adq 2 vs. adq 5	217.397	1.253	0.213	0.003	No
adq 2 vs. adq 6	195.216	1.125	0.263	0.003	No
adq 4 vs. adq 8	179.113	1.032	0.304	0.003	No
adq 2 vs. adq 4	140.739	0.811	0.419	0.003	No
adq 4 vs. adq 3	126.629	0.730	0.467	0.003	No
adq 6 vs. adq 8	124.636	0.718	0.474	0.004	No
adq 4 vs. adq 7	108.520	0.625	0.533	0.004	No
adq 1 vs. adq 2	102.496	0.591	0.556	0.004	No
adq 5 vs. adq 8	102.456	0.590	0.556	0.005	No
adq 4 vs. adq 5	76.657	0.442	0.659	0.005	No
adq 6 vs. adq 3	72.152	0.416	0.678	0.006	No
adq 7 vs. adq 8	70.593	0.407	0.685	0.006	No
adq 4 vs. adq 6	54.477	0.314	0.754	0.007	No
adq 6 vs. adq 7	54.043	0.311	0.756	0.009	No
adq 3 vs. adq 8	52.484	0.302	0.763	0.010	No
adq 5 vs. adq 3	49.972	0.288	0.774	0.013	No
adq 5 vs. adq 7	31.863	0.184	0.855	0.017	No
adq 6 vs. adq 5	22.180	0.128	0.899	0.025	No
adq 7 vs. adq 3	18.109	0.104	0.917	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 1					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	52.028	0.335	0.738	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 2					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	212.561	1.369	0.173	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 3					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	339.463	2.186	0.030	0.050	Yes
Comparisons for factor: Grupo within adq 4					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	24.490	0.158	0.875	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 5					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	12.102	0.0779	0.938	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 6					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	105.849	0.682	0.497	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 7					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	33.747	0.217	0.828	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 8					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	9.074	0.0584	0.953	0.050	No

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores ponderados		
	<i>Control Adq1</i>	<i>Control Adq8</i>
Media	565.6950135	143.3463155
Varianza	245236.3743	34359.31728
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.223802324	
P(T<=t) una cola	0.033920993	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.067841986	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores ponderados		
	<i>Cirugía Adq1</i>	<i>Cirugía Adq8</i>
Media	327.691838	97.03992458
Varianza	151058.3061	24375.61369
Observaciones	22	22
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	21	
Estadístico t	3.070282541	
P(T<=t) una cola	0.002903425	
Valor crítico de t (una cola)	1.720742903	
P(T<=t) dos colas	0.005806851	
Valor crítico de t (dos colas)	2.079613845	

Velocidad media**Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)**

Dependent Variable: Velocidad

Normality Test: Failed (P < 0.050)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.274)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	17.157	17.157	1.095	0.309
Sujeto(Grupo)	18	281.936	15.663		
Ensayo	7	840.134	120.019	6.877	<0.001
Grupo x Ensayo	7	109.855	15.694	0.899	0.509
Residual	126	2198.834	17.451		
Total	159	3444.987	21.667		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):

Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUG	0.687	1.047	0.309	0.050	No

Comparisons for factor: **Ensayo within CIRUGÍ**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 8 vs. adq 2	5.387	3.288	0.001	0.002	Yes
adq 7 vs. adq 2	5.010	3.057	0.003	0.002	No
adq 8 vs. adq 3	4.884	2.980	0.003	0.002	No
adq 8 vs. adq 1	4.883	2.980	0.003	0.002	No
adq 6 vs. adq 2	4.585	2.798	0.006	0.002	No
adq 7 vs. adq 3	4.506	2.750	0.007	0.002	No
adq 7 vs. adq 1	4.506	2.750	0.007	0.002	No
adq 8 vs. adq 4	4.403	2.687	0.008	0.002	No
adq 6 vs. adq 3	4.082	2.491	0.014	0.003	No
adq 6 vs. adq 1	4.081	2.491	0.014	0.003	No
adq 7 vs. adq 4	4.026	2.457	0.015	0.003	No
adq 6 vs. adq 4	3.601	2.198	0.030	0.003	No
adq 5 vs. adq 2	3.246	1.981	0.050	0.003	No
adq 5 vs. adq 3	2.742	1.674	0.097	0.003	No
adq 5 vs. adq 1	2.742	1.673	0.097	0.004	No
adq 5 vs. adq 4	2.262	1.380	0.170	0.004	No
adq 8 vs. adq 5	2.141	1.307	0.194	0.004	No
adq 7 vs. adq 5	1.764	1.077	0.284	0.005	No
adq 6 vs. adq 5	1.340	0.818	0.415	0.005	No
adq 4 vs. adq 2	0.984	0.601	0.549	0.006	No
adq 8 vs. adq 6	0.802	0.489	0.626	0.006	No
adq 1 vs. adq 2	0.504	0.308	0.759	0.007	No
adq 3 vs. adq 2	0.503	0.307	0.759	0.009	No
adq 4 vs. adq 3	0.481	0.293	0.770	0.010	No
adq 4 vs. adq 1	0.480	0.293	0.770	0.013	No
adq 7 vs. adq 6	0.424	0.259	0.796	0.017	No
adq 8 vs. adq 7	0.377	0.230	0.818	0.025	No
adq 1 vs. adq 3	0.000605	0.000369	1.000	0.050	No

Comparisons for factor: Ensayo within CTRL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
adq 7 vs. adq 1	10.099	4.523	0.000	0.002	Yes
adq 8 vs. adq 1	7.636	3.420	0.001	0.002	Yes
adq 7 vs. adq 2	7.165	3.209	0.002	0.002	Yes
adq 6 vs. adq 1	6.749	3.022	0.003	0.002	No
adq 7 vs. adq 4	6.382	2.858	0.005	0.002	No
adq 7 vs. adq 5	6.292	2.818	0.006	0.002	No
adq 3 vs. adq 1	5.064	2.268	0.025	0.002	No
adq 7 vs. adq 3	5.035	2.255	0.026	0.002	No
adq 8 vs. adq 2	4.702	2.106	0.037	0.003	No
adq 8 vs. adq 4	3.919	1.755	0.082	0.003	No
adq 8 vs. adq 5	3.828	1.715	0.089	0.003	No
adq 6 vs. adq 2	3.814	1.708	0.090	0.003	No
adq 5 vs. adq 1	3.807	1.705	0.091	0.003	No
adq 4 vs. adq 1	3.717	1.665	0.098	0.003	No
adq 7 vs. adq 6	3.350	1.500	0.136	0.004	No
adq 6 vs. adq 4	3.031	1.358	0.177	0.004	No
adq 6 vs. adq 5	2.941	1.317	0.190	0.004	No
adq 2 vs. adq 1	2.934	1.314	0.191	0.005	No
adq 8 vs. adq 3	2.572	1.152	0.252	0.005	No
adq 7 vs. adq 8	2.463	1.103	0.272	0.006	No
adq 3 vs. adq 2	2.129	0.954	0.342	0.006	No
adq 6 vs. adq 3	1.685	0.755	0.452	0.007	No
adq 3 vs. adq 4	1.346	0.603	0.548	0.009	No
adq 3 vs. adq 5	1.256	0.563	0.575	0.010	No
adq 8 vs. adq 6	0.887	0.397	0.692	0.013	No
adq 5 vs. adq 2	0.873	0.391	0.696	0.017	No
adq 4 vs. adq 2	0.783	0.351	0.726	0.025	No
adq 5 vs. adq 4	0.0902	0.0404	0.968	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 1					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	2.291	1.177	0.241	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 2					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	1.148	0.590	0.556	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 3					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	2.773	1.425	0.156	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 4					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	0.946	0.486	0.628	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 5					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CIRUGÍ vs. CTRL	1.225	0.630	0.530	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 6					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	0.377	0.194	0.847	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 7					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	3.303	1.697	0.092	0.050	No
Comparisons for factor: Grupo within adq 8					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CTRL vs. CIRUGÍ	0.462	0.237	0.813	0.050	No

Paired t-test:

Velocidad media

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test		Group	N	Missing	Median	25%
75%						
Cirugía Adq1	13	0	8.507	7.210	11.640	
Cirugía Adq8	13	0	5.208	4.630	6.694	

W= -83.000 T+ = 4.000 T-= -87.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = -2.900

P(est.)= 0.004 P(exact)= 0.002

The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.002).

Exploraciones totales**Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)**

Dependent Variable: Exploraciones totales

Normality Test: Failed

(P < 0.050)

Equal Variance Test:

Passed

(P = 0.672)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	1	1.693	1.693	0.0465	0.832
Sujeto(Grupo)	18	654.676	36.371		
Ensayo	7	363.131	51.876	1.969	0.064
Grupo x Ensayo	7	127.481	18.212	0.691	0.679
Residual	126	3319.500	26.345		
Total	159	4535.744	28.527		

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Exploraciones totales

	<i>Control Adq1</i>	<i>Control Adq8</i>
Media	9.571428571	3.571428571
Varianza	72.28571429	6.619047619
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.797434069	
P(T<=t) una cola	0.06119327	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.12238654	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Exploraciones totales		
	<i>Cirugía Adq1</i>	<i>Cirugía Adq8</i>
Media	5.5	2.5
Varianza	37.02380952	8.071428571
Observaciones	22	22
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	21	
Estadístico t	2.949363452	
P(T<=t) una cola	0.0038284	
Valor crítico de t (una cola)	1.720742903	
P(T<=t) dos colas	0.007656799	
Valor crítico de t (dos colas)	2.079613845	

Distancia media a meta

t-test					
Distancia media a meta					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun					
Mann-Whitney Rank Sum Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq1	7	0	52.391	33.311	68.657
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458
Mann-Whitney U Statistic= 21.000					
T = 56.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.682 P(exact)= 0.710					
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)					

t-test					
Distancia media a meta					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun					
Mann-Whitney Rank Sum Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq2	7	0	23.828	0.000	66.387
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458
Mann-Whitney U Statistic= 28.000					
T = 49.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.681 P(exact)= 0.710					
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)					

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq3	7	0	26.578	6.395	39.954
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 42.000

T = 35.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.020 P(exact)= 0.026

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq4	7	0	42.322	20.896	52.348
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 28.000

T = 49.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.682 P(exact)= 0.710

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test Tuesday, May 07, 2013, 1:22:20 AM

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq5	7	0	30.797	21.807	58.443
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 28.000

T = 49.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.682 P(exact)= 0.710

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq6	7	0	30.797	21.807	58.443
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 28.000

T = 49.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.682 P(exact)= 0.710

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq7	7	0	8.161	8.161	43.332
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 42.000

T = 35.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.020 P(exact)= 0.026

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control Adq8	7	0	23.868	0.000	37.270
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 42.000

T = 35.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.020 P(exact)= 0.026

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq1	13	0	55.982	42.242	64.965
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 65.000

T = 195.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.298)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.298)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq2	13	0	43.167	6.121	46.659
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 130.000

T = 130.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.014)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.014)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq3	13	0	49.197	34.893	61.500
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 65.000

T = 195.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.298)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.298)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq4	13	0	51.818	34.472	63.291
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 65.000

T = 195.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.298)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.298)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq5	13	0	8.161	8.161	47.323
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 130.000

T = 130.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.013)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.013)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq6	13	0	20.156	0.000	46.979
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 130.000

T = 130.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.013)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.013)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq7	13	0	10.882	0.000	51.996
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 117.000

T = 143.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.079)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.079)

t-test

Distancia media a meta

Normality Test: Failed (P < 0.025)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Cirugía Adq8	13	0	22.359	10.202	49.102
Azar	13	0	48.458	48.458	48.458

Mann-Whitney U Statistic= 130.000

T = 130.000 n(small)= 13 n(big)= 13 (P = 0.014)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.014)

Resultados prueba de recuperación (PCC)

Latencia de escape

One Way Analysis of Variance					
Latencia de escape					
Normality Test:	Passed	(P = 0.158)			
Equal Variance Test:	Failed	(P < 0.050)			
Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun					
Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	8.016	3.049	18.332
VEH	7	0	13.921	7.554	17.176
MUSCIMOL	6	0	35.108	13.698	51.003
H = 6.244 with 2 degrees of freedom. (P = 0.044)					
The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.044)					
To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.					
All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :					
Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05		
MUSCIMOL vs CONTROL	8.048	2.445	Yes		
MUSCIMOL vs VEH	5.762	1.751	No		
VEH vs CONTROL	2.286	0.723	No		

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

Latencia de escape		
	<i>Vehículo PCC</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	13.63957143	37.108
Varianza	47.53911162	673.8873796
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	332.2428698	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-2.314243992	
P(T<=t) una cola	0.020495631	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.040991262	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Latencia al primer agujero

One Way Analysis of Variance

Latencia al primer agujero

Normality Test: Passed (P = 0.398)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	4.844	2.601	7.285
VEHÍ	7	0	5.624	4.309	7.348
MUSCIMOL	6	0	6.901	3.122	12.938

H = 1.321 with 2 degrees of freedom. (P = 0.517)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.517)

Velocidad media**One Way Analysis of Variance**

Velocidad media

Normality Test: Passed (P = 0.619)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.115)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
CONTROL	7	0	10.500	6.228	2.354
VEH	7	0	7.304	2.461	0.930
MUSCIMOL	6	0	6.753	3.519	1.437

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	55.145	27.572	1.416	0.270
Residual	17	330.997	19.470		
Total	19	386.142			

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.104

Distancia recorrida

One Way Analysis of Variance

Distancia recorrida

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	63.323	47.000	86.331
VEH	7	0	79.150	63.323	153.731
MUSCIMOL	6	0	175.015	144.729	250.391

H = 7.364 with 2 degrees of freedom. (P = 0.025)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.025)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
MUSCIMOL vs CONTROL	8.857	2.691	Yes
MUSCIMOL vs VEH	5.429	1.649	No
VEH vs CONTROL	3.429	1.084	No

Errores de agujero

One Way Analysis of Variance

Errores de agujero

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	1.000	0.000	1.750
VEH	7	0	1.000	1.000	3.500
MUSCIMOL	6	0	4.000	2.000	6.000

H = 7.336 with 2 degrees of freedom. (P = 0.026)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
MUSCIMOL vs CONTROL	8.655	2.630	Yes
MUSCIMOL vs VEH	5.869	1.783	No
VEH vs CONTROL	2.786	0.881	No

Errores ponderados**One Way Analysis of Variance**

Errores ponderados

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	16.323	0.000	74.581
VEH	7	0	32.150	16.323	188.420
MUSCIMOL	6	0	317.828	141.828	377.633

H = 7.551 with 2 degrees of freedom. (P = 0.023)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.023)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
MUSCIMOL vs CONTROL	8.881	2.698	Yes
MUSCIMOL vs VEH	5.881	1.787	No
VEH vs CONTROL	3.000	0.949	No

Exploraciones totales**One Way Analysis of Variance**

Exploraciones totales

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CONTROL	7	0	2.000	1.000	2.750
VEH	7	0	2.000	2.000	4.500
MUSCIMOL	6	0	5.000	3.000	7.000

H = 7.336 with 2 degrees of freedom. (P = 0.026)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
MUSCIMOL vs CONTROL	8.655	2.630	Yes
MUSCIMOL vs VEH	5.869	1.783	No
VEH vs CONTROL	2.786	0.881	No

Distancia recorrida

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Distancia recorrida		
	<i>Vehículo PCC</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	104.1082501	199.3383319
Varianza	3784.853696	10212.91856
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	6706.70136	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-2.09012684	
P(T<=t) una cola	0.030313681	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.060627361	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Errores ponderados

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Errores ponderados		
	<i>Vehículo PCC</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	111.0073609	365.819979
Varianza	16677.83891	110806.2014
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	59463.45822	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-1.878230193	
P(T<=t) una cola	0.043548282	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.087096564	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Errores de agujero

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Errores de agujero		
	<i>VehículoPCC</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	2	5.333333333
Varianza	3.333333333	20.66666667
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	11.21212121	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-1.789319201	
P(T<=t) una cola	0.050550167	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.101100334	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Exploraciones totales

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Exploraciones totales		
	<i>Vehículo PCC</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	3	6.333333333
Varianza	3.333333333	20.66666667
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	11.21212121	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-1.789319201	
P(T<=t) una cola	0.050550167	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.101100334	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Distancia media a meta

t-test					
Distancia media a meta					
Normality Test: Failed (P < 0.025)					
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun					
Mann-Whitney Rank Sum Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control PCC	7	0	8.161	0.000	25.540
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458
Mann-Whitney U Statistic= 42.000					
T = 35.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.020 P(exact)= 0.026					
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.026)					

t-test					
Distancia media a meta					
Normality Test: Failed (P < 0.025)					
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun					
Mann-Whitney Rank Sum Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Vehículo PCC	7	0	16.075	8.161	53.518
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458
Mann-Whitney U Statistic= 35.000					
T = 42.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.172 P(exact)= 0.209					
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.209)					
t-test					
Distancia media a meta					
Normality Test: Failed (P < 0.025)					
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun					
Mann-Whitney Rank Sum Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Muscimol PCC	7	0	53.941	44.933	64.123
Azar	7	0	48.458	48.458	48.458
Mann-Whitney U Statistic= 21.000					
T = 56.000 n(small)= 7 n(big)= 7 P(est.)= 0.682 P(exact)= 0.710					
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.710)					

Latencia escape Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia de escape Adq vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	15.47714286	10.9965714
Varianza	193.5503065	108.617793
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.630754527	
P(T<=t) una cola	0.275727224	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.551454447	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia de escape Adq vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	19.285	13.63957143
Varianza	281.5544883	47.53911162
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.171263237	
P(T<=t) una cola	0.142948442	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.285896884	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia de escape Adq vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	12.061	37.108
Varianza	94.3005824	673.8873796
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-2.242373327	
P(T<=t) una cola	0.037495477	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.074990954	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Latencia al primer agujero Adq8 – PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia al primer agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	6.088	4.87885714
Varianza	24.62394867	6.21176681
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.504098383	
P(T<=t) una cola	0.316081818	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.632163636	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia al primer agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	4.972571429	6.22014286
Varianza	11.21738962	5.68387548
Observaciones	7	7
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.706255745	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-0.621790367	
P(T<=t) una cola	0.27847609	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.556952179	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Latencia al primer agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	3.622166667	8.662333333
Varianza	4.606744167	45.66273547
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-2.001235606	
P(T<=t) una cola	0.05088938	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.101778759	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Errores de agujero Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores de agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	2.57142857	1.142857143
Varianza	6.61904762	2.142857143
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.31306433	
P(T<=t) una cola	0.11857092	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.23714184	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores de agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	3.285714286	2
Varianza	7.571428571	3.333333333
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.294550914	
P(T<=t) una cola	0.121530409	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.243060818	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores de agujero Adq8 vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	2.666666667	5.333333333
Varianza	8.666666667	20.66666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.122427067	
P(T<=t) una cola	0.156334498	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.312668995	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Errores ponderados Adq8 – PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores ponderados Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	143.346316	62.91424386
Varianza	34359.3173	13350.48993
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.90669022	
P(T<=t) una cola	0.1997589	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.39951779	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores ponderados Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	181.7709431	111.0073609
Varianza	37267.10071	16677.83891
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.369639586	
P(T<=t) una cola	0.109922688	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.219845376	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Errores ponderados Adq8 vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	118.1778623	365.819979
Varianza	31367.3829	110806.2014
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.566483168	
P(T<=t) una cola	0.089007676	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.178015352	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Distancia recorrida Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia recorrida Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	116.3818624	75.660403
Varianza	6440.173819	1937.89514
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.100229462	
P(T<=t) una cola	0.15670191	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.31340382	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia recorrida Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	127.6804443	104.1082501
Varianza	6143.146008	3784.853696
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.481593879	
P(T<=t) una cola	0.09447859	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.18895718	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia recorrida Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	105.545673	199.3383319
Varianza	4687.216794	10212.91856
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.93330521	
P(T<=t) una cola	0.055509522	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.111019044	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Exploraciones totales Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Exploraciones totales Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	3.571428571	2.142857143
Varianza	6.619047619	2.142857143
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.313064329	
P(T<=t) una cola	0.118570922	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.237141843	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Exploraciones totales Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	4.285714286	3
Varianza	7.571428571	3.333333333
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.294550914	
P(T<=t) una cola	0.121530409	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.243060818	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Exploraciones totales Adq8 vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	3.666666667	6.333333333
Varianza	8.666666667	20.66666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.122427067	
P(T<=t) una cola	0.156334498	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.312668995	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Velocidad media Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Velocidad media Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	10.94075826	10.5004049
Varianza	19.98662352	38.7915768
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.210105146	
P(T<=t) una cola	0.420269327	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.840538653	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Velocidad media Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	9.25971068	7.304480722
Varianza	16.97904279	6.054233371
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.011837039	
P(T<=t) una cola	0.175333113	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.350666226	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test					
Velocidad media Adq vs PCC					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun					
Wilcoxon Signed Rank Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Velocidad media MUSC Adq8	6	0	9.696	7.946	13.907
Velocidad media MUSC PCC	6	0	6.460	4.126	8.304
W= -21.000 T+ = 0.000 T-= -21.000					
Z-Statistic (based on positive ranks) = -2.201					
P(est.)= 0.036 P(exact)= 0.031					
The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.031).					

Distancia media a meta Adq8 - PCC

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia media a meta Adq8 vs PCC		
	<i>Control Adq8</i>	<i>Control PCC</i>
Media	24.09283792	15.77243314
Varianza	734.4164925	551.8780625
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.591592373	
P(T<=t) una cola	0.287859614	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.575719227	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia media a meta Adq8 vs PCC		
	<i>Vehículo Adq8</i>	<i>Vehículo PCC</i>
Media	31.82104766	27.54450315
Varianza	581.4306907	731.9723524
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.466961923	
P(T<=t) una cola	0.328501176	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.657002353	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Distancia media a meta Adq8 vs PCC		
	<i>Muscimol Adq8</i>	<i>Muscimol PCC</i>
Media	20.86034146	51.81991698
Varianza	326.6371247	357.0781837
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-2.968391899	
P(T<=t) una cola	0.015607479	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.031214959	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Resultados extinción**Frecuencia exploraciones totales**

One Way Analysis of Variance					
Frecuencia de exploraciones totales					
Normality Test:	Passed	(P = 0.199)			
Equal Variance Test:	Passed	(P = 0.888)			
Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
CONTROL	7	0	41.286	11.940	4.513
VEHICULO	7	0	32.857	12.240	4.626
MUSCIMOL	6	0	17.667	12.894	5.264
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1830.131	915.065	6.016	0.011
Residual	17	2585.619	152.095		
Total	19	4415.750			
The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.011).					
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.742					
All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method): Overall significance level = 0.05					
Comparisons for factor:					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CONTROL vs. MUSCIMOL	23.619	3.442	0.00311	0.017	Yes
VEHICULO vs. MUSCIMOL	15.190	2.214	0.0408	0.025	No
CONTROL vs. VEHICULO	8.429	1.279	0.218	0.050	No

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

Frecuencia exploraciones totales

	<i>Muscimol</i>	<i>Vehículo</i>
Media	17.6666667	32.8571429
Varianza	166.266667	149.809524
Observaciones	6	7
Varianza agrupada	157.290043	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	-2.1770768	
P(T<=t) una cola	0.02606509	
Valor crítico de t (una cola)	1.79588482	
P(T<=t) dos colas	0.05213018	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Frecuencia exploraciones agujero entrenado como agujero meta

One Way Analysis of Variance					
Frecuencia de exploraciones agujero entrenado como meta					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun					
Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
Expl Meta CTRL	7	0	9.000	8.250	9.750
Expl Meta VEH	7	0	8.000	7.250	9.750
Expl Meta MUSCIMOL	6	0	0.500	0.000	2.000
H = 8.597 with 2 degrees of freedom. (P = 0.014)					
The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.014)					
To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.					
All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :					
Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05		
Expl Meta CTR vs Expl Meta MUS	9.107	2.767	Yes		
Expl Meta CTR vs Expl Meta VEH	1.786	0.565	No		
Expl Meta VEH vs Expl Meta MUS	7.321	2.224	No		

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
Frecuencia exploraciones agujero entrenado como meta		
	<i>Vehículo</i>	<i>Muscimol</i>
Media	7.57142857	1.66666667
Varianza	12.952381	7.46666667
Observaciones	7	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	3.35650407	
P(T<=t) una cola	0.0032017	
Valor crítico de t (una cola)	1.79588482	
P(T<=t) dos colas	0.0064034	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

Tiempo exploración periferia**One Way Analysis of Variance**

Tiempo de exploración periferia

Normality Test: Passed (P = 0.694)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.112)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ctrl	7	0	14933.143	11224.192	4242.346
veh	7	0	8438.857	5118.465	1934.598
musc	6	0	19128.667	13233.162	5402.416

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	380266920.152	190133460.076	1.807	0.194
Residual	17	1788669979.048	105215881.120		
Total	19	2168936899.200			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.194).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.160

Frecuencia exploración periferia**One Way Analysis of Variance**

Frecuencia de exploración periferia

Normality Test: Passed (P = 0.651)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CTRL	7	0	10.000	6.750	14.750
VEH	7	0	5.000	4.250	6.000
MUSC	6	0	8.000	5.000	11.000

H = 3.999 with 2 degrees of freedom. (P = 0.135)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.135)

Tiempo acicalamiento

One Way Analysis of Variance

Tiempo acicalamiento

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
CTRL	7	0	0.000	0.000	4484.000
VEH	7	0	0.000	0.000	0.000
MUS	6	0	0.000	0.000	2159.000

H = 1.161 with 2 degrees of freedom. (P = 0.560)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.560)

Frecuencia exploración todos los agujeros**Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)**

Dependent Variable: Frecuencia de exploración todos los agujeros (Normalizados)

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.802)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	2	101.674	50.837	6.016	0.011
Sujeto(Grupo)	17	143.646	8.450		
Agujero estandarizado	17	474.310	27.901	9.718	<0.001
Grupo x Agujero estandarizado	34	252.443	7.425	2.586	<0.001
Residual	289	829.688	2.871		
Total	359	1843.931	5.136		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.312	3.442	0.00311	0.017	Yes
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.844	2.214	0.0408	0.025	No
CONTROL vs. VEHICULO	0.468	1.279	0.218	0.050	No

Comparisons for factor: **Agujero estandarizado within CONTROL**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
0.000 vs. -7.000	7.714	8.518	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -5.000	7.429	8.202	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -4.000	7.143	7.887	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -8.000	7.143	7.887	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 9.000	7.143	7.887	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 7.000	6.857	7.571	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 8.000	6.714	7.414	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -6.000	6.714	7.414	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 3.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 5.000	6.429	7.098	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -3.000	6.286	6.940	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 4.000	6.286	6.940	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 6.000	5.857	6.467	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -2.000	5.143	5.678	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 2.000	4.571	5.048	0.000	0.000	Yes

1.000 vs. -7.000	4.286	4.732	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. -5.000	4.000	4.417	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -1.000	3.857	4.259	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. -7.000	3.857	4.259	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. -8.000	3.714	4.101	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. 9.000	3.714	4.101	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. -4.000	3.714	4.101	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. -5.000	3.571	3.943	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. 7.000	3.429	3.786	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 1.000	3.429	3.786	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. -4.000	3.286	3.628	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. 9.000	3.286	3.628	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. -8.000	3.286	3.628	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. 8.000	3.286	3.628	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. -6.000	3.286	3.628	0.000	0.000	Yes
2.000 vs. -7.000	3.143	3.470	0.001	0.000	No
1.000 vs. 3.000	3.143	3.470	0.001	0.000	No
-1.000 vs. 7.000	3.000	3.312	0.001	0.000	No
1.000 vs. 5.000	3.000	3.312	0.001	0.000	No
-1.000 vs. -6.000	2.857	3.155	0.002	0.000	No
-1.000 vs. 8.000	2.857	3.155	0.002	0.000	No
2.000 vs. -5.000	2.857	3.155	0.002	0.000	No
1.000 vs. 4.000	2.857	3.155	0.002	0.000	No
1.000 vs. -3.000	2.857	3.155	0.002	0.000	No
-1.000 vs. 3.000	2.714	2.997	0.003	0.000	No
-2.000 vs. -7.000	2.571	2.839	0.005	0.000	No
2.000 vs. -4.000	2.571	2.839	0.005	0.000	No
-1.000 vs. 5.000	2.571	2.839	0.005	0.000	No
2.000 vs. -8.000	2.571	2.839	0.005	0.000	No
2.000 vs. 9.000	2.571	2.839	0.005	0.000	No
-1.000 vs. 4.000	2.429	2.681	0.008	0.000	No
-1.000 vs. -3.000	2.429	2.681	0.008	0.000	No
1.000 vs. 6.000	2.429	2.681	0.008	0.000	No
2.000 vs. 7.000	2.286	2.524	0.012	0.000	No
-2.000 vs. -5.000	2.286	2.524	0.012	0.000	No
2.000 vs. 8.000	2.143	2.366	0.019	0.000	No
2.000 vs. -6.000	2.143	2.366	0.019	0.001	No
-2.000 vs. -8.000	2.000	2.208	0.028	0.001	No
-2.000 vs. 9.000	2.000	2.208	0.028	0.001	No
2.000 vs. 3.000	2.000	2.208	0.028	0.001	No
-2.000 vs. -4.000	2.000	2.208	0.028	0.001	No
-1.000 vs. 6.000	2.000	2.208	0.028	0.001	No
2.000 vs. 5.000	1.857	2.051	0.041	0.001	No
6.000 vs. -7.000	1.857	2.051	0.041	0.001	No
2.000 vs. -3.000	1.714	1.893	0.059	0.001	No
1.000 vs. -2.000	1.714	1.893	0.059	0.001	No
-2.000 vs. 7.000	1.714	1.893	0.059	0.001	No
2.000 vs. 4.000	1.714	1.893	0.059	0.001	No
-2.000 vs. 8.000	1.571	1.735	0.084	0.001	No
-2.000 vs. -6.000	1.571	1.735	0.084	0.001	No
6.000 vs. -5.000	1.571	1.735	0.084	0.001	No
4.000 vs. -7.000	1.429	1.577	0.116	0.001	No
-2.000 vs. 3.000	1.429	1.577	0.116	0.001	No
-3.000 vs. -7.000	1.429	1.577	0.116	0.001	No
6.000 vs. -4.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
-1.000 vs. -2.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
5.000 vs. -7.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
6.000 vs. 9.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
6.000 vs. -8.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No

2.000 vs. 6.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
-2.000 vs. 5.000	1.286	1.420	0.157	0.001	No
1.000 vs. 2.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. -5.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
4.000 vs. -5.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
3.000 vs. -7.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-2.000 vs. -3.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-2.000 vs. 4.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
8.000 vs. -7.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
-6.000 vs. -7.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
5.000 vs. -5.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
6.000 vs. 7.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
7.000 vs. -7.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
4.000 vs. 9.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
4.000 vs. -8.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
4.000 vs. -4.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
6.000 vs. 8.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
6.000 vs. -6.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
3.000 vs. -5.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-3.000 vs. -4.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-3.000 vs. 9.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-3.000 vs. -8.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
5.000 vs. -4.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
5.000 vs. -8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
5.000 vs. 9.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-2.000 vs. 6.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-1.000 vs. 2.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
6.000 vs. 3.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
8.000 vs. -5.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-6.000 vs. -5.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
3.000 vs. -8.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
3.000 vs. -4.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
3.000 vs. 9.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
7.000 vs. -5.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
2.000 vs. -2.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
9.000 vs. -7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
4.000 vs. 7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-3.000 vs. 7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-4.000 vs. -7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. 5.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-8.000 vs. -7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-6.000 vs. -4.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No
8.000 vs. -4.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No
-3.000 vs. -6.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No
-6.000 vs. 9.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No
8.000 vs. 9.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
-6.000 vs. -8.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
-3.000 vs. 8.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
6.000 vs. -3.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
8.000 vs. -8.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
5.000 vs. 7.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
6.000 vs. 4.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
4.000 vs. -6.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
1.000 vs. -1.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
4.000 vs. 8.000	0.429	0.473	0.636	0.002	No
7.000 vs. 9.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No
-8.000 vs. -5.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No

3.000 vs. 7.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No
9.000 vs. -5.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No
-4.000 vs. -5.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
7.000 vs. -8.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
7.000 vs. -4.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
-5.000 vs. -7.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
5.000 vs. 8.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
4.000 vs. 3.000	0.286	0.315	0.753	0.003	No
5.000 vs. -6.000	0.286	0.315	0.753	0.004	No
-3.000 vs. 3.000	0.286	0.315	0.753	0.004	No
-6.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.004	No
4.000 vs. 5.000	0.143	0.158	0.875	0.005	No
3.000 vs. 8.000	0.143	0.158	0.875	0.005	No
-3.000 vs. 5.000	0.143	0.158	0.875	0.006	No
8.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.006	No
3.000 vs. -6.000	0.143	0.158	0.875	0.007	No
5.000 vs. 3.000	0.143	0.158	0.875	0.009	No
9.000 vs. -8.000	0.000	0.000	1.000	0.010	No
-3.000 vs. 4.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.013	No
-6.000 vs. 8.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.017	No
-8.000 vs. -4.000	5.551E-016	6.129E-016	1.000	0.025	No
9.000 vs. -4.000	5.551E-016	6.129E-016	1.000	0.050	No
Comparisons for factor: Agujero estandarizado within MUSCIMOL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-6.000 vs. 9.000	2.167	2.215	0.028	0.000	No
-2.000 vs. 9.000	2.167	2.215	0.028	0.000	No
-6.000 vs. 4.000	2.000	2.044	0.042	0.000	No
-2.000 vs. 4.000	2.000	2.044	0.042	0.000	No
-2.000 vs. 2.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-8.000 vs. 9.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-6.000 vs. 2.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-6.000 vs. 3.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-6.000 vs. 5.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-2.000 vs. 3.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-2.000 vs. 5.000	1.833	1.874	0.062	0.000	No
-8.000 vs. 4.000	1.667	1.704	0.090	0.000	No
0.000 vs. 9.000	1.667	1.704	0.090	0.000	No
-8.000 vs. 2.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
-8.000 vs. 3.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
-6.000 vs. 1.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
-2.000 vs. 1.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
-8.000 vs. 5.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
0.000 vs. 4.000	1.500	1.533	0.126	0.000	No
-6.000 vs. -1.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
0.000 vs. 2.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
-6.000 vs. 7.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
-2.000 vs. -1.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
0.000 vs. 5.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
0.000 vs. 3.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
-2.000 vs. 7.000	1.333	1.363	0.174	0.000	No
-6.000 vs. -5.000	1.167	1.193	0.234	0.000	No
-8.000 vs. 1.000	1.167	1.193	0.234	0.000	No
-2.000 vs. -5.000	1.167	1.193	0.234	0.000	No
-2.000 vs. 6.000	1.167	1.193	0.234	0.000	No
-6.000 vs. 8.000	1.167	1.193	0.234	0.000	No

5.000 vs. 2.000	3.331E-016	3.405E-016	1.000	0.004	No
6.000 vs. -5.000	0.000	0.000	1.000	0.005	No
7.000 vs. -1.000	5.551E-016	5.675E-016	1.000	0.005	No
6.000 vs. 8.000	3.331E-016	3.405E-016	1.000	0.006	No
3.000 vs. 2.000	5.551E-017	5.675E-017	1.000	0.006	No
6.000 vs. -4.000	2.220E-016	2.270E-016	1.000	0.007	No
5.000 vs. 3.000	2.776E-016	2.837E-016	1.000	0.009	No
-5.000 vs. 8.000	3.331E-016	3.405E-016	1.000	0.010	No
-5.000 vs. -4.000	2.220E-016	2.270E-016	1.000	0.013	No
-7.000 vs. -3.000	4.441E-016	4.540E-016	1.000	0.017	No
-2.000 vs. -6.000	4.441E-016	4.540E-016	1.000	0.025	No
-4.000 vs. 8.000	1.110E-016	1.135E-016	1.000	0.050	No
Comparisons for factor: Agujero estandarizado within VEHICULO					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
0.000 vs. 8.000	7.286	8.044	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 7.000	6.714	7.414	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 5.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 9.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 4.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 3.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -6.000	6.571	7.256	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -8.000	6.286	6.940	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -2.000	6.286	6.940	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -7.000	6.143	6.783	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -5.000	6.000	6.625	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 6.000	6.000	6.625	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -4.000	5.714	6.309	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -3.000	5.429	5.994	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 2.000	5.000	5.521	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 1.000	4.857	5.363	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -1.000	4.857	5.363	0.000	0.000	Yes
1.000 vs. 8.000	2.429	2.681	0.008	0.000	No
-1.000 vs. 8.000	2.429	2.681	0.008	0.000	No
2.000 vs. 8.000	2.286	2.524	0.012	0.000	No
1.000 vs. 7.000	1.857	2.051	0.041	0.000	No
-3.000 vs. 8.000	1.857	2.051	0.041	0.000	No
-1.000 vs. 7.000	1.857	2.051	0.041	0.000	No
1.000 vs. 9.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
1.000 vs. -6.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
1.000 vs. 4.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
1.000 vs. 3.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
1.000 vs. 5.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
2.000 vs. 7.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
-1.000 vs. 4.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
-1.000 vs. -6.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
-1.000 vs. 3.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
-1.000 vs. 9.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
-1.000 vs. 5.000	1.714	1.893	0.059	0.000	No
2.000 vs. -6.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
2.000 vs. 5.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
-4.000 vs. 8.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
2.000 vs. 9.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
2.000 vs. 3.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
2.000 vs. 4.000	1.571	1.735	0.084	0.000	No
-1.000 vs. -8.000	1.429	1.577	0.116	0.000	No
1.000 vs. -2.000	1.429	1.577	0.116	0.000	No
1.000 vs. -8.000	1.429	1.577	0.116	0.000	No
-1.000 vs. -2.000	1.429	1.577	0.116	0.000	No

2.000 vs. -8.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
2.000 vs. -2.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
-5.000 vs. 8.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
-3.000 vs. 7.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
6.000 vs. 8.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
1.000 vs. -7.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
-1.000 vs. -7.000	1.286	1.420	0.157	0.000	No
-1.000 vs. -5.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. -6.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. 3.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. 9.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. 5.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
1.000 vs. -5.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
2.000 vs. -7.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-1.000 vs. 6.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-3.000 vs. 4.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-7.000 vs. 8.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
1.000 vs. 6.000	1.143	1.262	0.208	0.001	No
-8.000 vs. 8.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
-2.000 vs. 8.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
-4.000 vs. 7.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
2.000 vs. 6.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
2.000 vs. -5.000	1.000	1.104	0.270	0.001	No
-4.000 vs. 4.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
1.000 vs. -4.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-4.000 vs. 5.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-4.000 vs. 9.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-4.000 vs. -6.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-1.000 vs. -4.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-4.000 vs. 3.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-3.000 vs. -8.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
-3.000 vs. -2.000	0.857	0.946	0.345	0.001	No
4.000 vs. 8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
6.000 vs. 7.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
5.000 vs. 8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-5.000 vs. 7.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
9.000 vs. 8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
2.000 vs. -4.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-3.000 vs. -7.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-6.000 vs. 8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
3.000 vs. 8.000	0.714	0.789	0.431	0.001	No
-7.000 vs. 7.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-5.000 vs. -6.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-5.000 vs. 3.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. 4.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-5.000 vs. 9.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-5.000 vs. 5.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-5.000 vs. 4.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-1.000 vs. -3.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
7.000 vs. 8.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-3.000 vs. -5.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. -6.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. 9.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. 5.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
6.000 vs. 3.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
1.000 vs. -3.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-3.000 vs. 6.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No
-4.000 vs. -2.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No

-4.000 vs. -8.000	0.571	0.631	0.529	0.001	No	
-7.000 vs. 4.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-7.000 vs. 3.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-7.000 vs. -6.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-7.000 vs. 9.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-7.000 vs. 5.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-2.000 vs. 7.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-8.000 vs. 7.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
2.000 vs. -3.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-4.000 vs. -7.000	0.429	0.473	0.636	0.001	No	
-8.000 vs. 5.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-2.000 vs. 5.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-3.000 vs. -4.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-8.000 vs. 4.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-2.000 vs. 9.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
6.000 vs. -8.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-8.000 vs. 9.000	0.286	0.315	0.753	0.001	No	
-8.000 vs. 3.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-8.000 vs. -6.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-2.000 vs. 4.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-5.000 vs. -2.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-4.000 vs. 6.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-4.000 vs. -5.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-5.000 vs. -8.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-2.000 vs. 3.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
6.000 vs. -2.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
-2.000 vs. -6.000	0.286	0.315	0.753	0.002	No	
6.000 vs. -7.000	0.143	0.158	0.875	0.002	No	
9.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.002	No	
-6.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.002	No	
5.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.002	No	
1.000 vs. 2.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
3.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
-1.000 vs. 2.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
-7.000 vs. -2.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
4.000 vs. 7.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
-5.000 vs. -7.000	0.143	0.158	0.875	0.003	No	
-7.000 vs. -8.000	0.143	0.158	0.875	0.004	No	
3.000 vs. -6.000	1.110E-016	1.226E-016	1.000	0.004	No	
9.000 vs. 3.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.004	No	
9.000 vs. -6.000	3.331E-016	3.678E-016	1.000	0.005	No	
-1.000 vs. 1.000	4.441E-016	4.903E-016	1.000	0.005	No	
-2.000 vs. -8.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.006	No	
4.000 vs. 5.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.006	No	
4.000 vs. 9.000	3.331E-016	3.678E-016	1.000	0.007	No	
6.000 vs. -5.000	2.220E-016	2.452E-016	1.000	0.009	No	
5.000 vs. 9.000	1.110E-016	1.226E-016	1.000	0.010	No	
5.000 vs. 3.000	3.331E-016	3.678E-016	1.000	0.013	No	
5.000 vs. -6.000	4.441E-016	4.903E-016	1.000	0.017	No	
4.000 vs. -6.000	6.661E-016	7.355E-016	1.000	0.025	No	
4.000 vs. 3.000	5.551E-016	6.129E-016	1.000	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -8						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. CONTROL		0.833	0.840	0.402	0.017	No
MUSCIMOL vs. VEHICULO		0.548	0.552	0.581	0.025	No
VEHICULO vs. CONTROL		0.286	0.300	0.765	0.050	No

Comparisons for factor: Grupo within -7						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHICULO vs. CONTROL	1.000	1.049	0.295	0.017	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.738	0.744	0.458	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.262	0.264	0.792	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -6						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. VEHICULO	1.167	1.176	0.241	0.017	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.738	0.744	0.458	0.025	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.429	0.450	0.653	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -5						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHICULO vs. CONTROL	0.857	0.899	0.369	0.017	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.571	0.576	0.565	0.025	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.286	0.288	0.774	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -4						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHICULO vs. CONTROL	0.857	0.899	0.369	0.017	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.857	0.864	0.388	0.025	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	6.661E-016	6.713E-016	1.000	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -3						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.976	0.984	0.326	0.017	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.690	0.696	0.487	0.025	No	
VEHICULO vs. CONTROL	0.286	0.300	0.765	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -2						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. VEHICULO	1.714	1.798	0.073	0.017	No	
MUSCIMOL vs. VEHICULO	0.881	0.888	0.375	0.025	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.833	0.840	0.402	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -1						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	3.452	3.479	0.001	0.017	Yes	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	1.881	1.896	0.059	0.025	No	
CONTROL vs. VEHICULO	1.571	1.648	0.100	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 0						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	6.476	6.527	0.000	0.017	Yes	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	5.905	5.951	0.000	0.025	Yes	
CONTROL vs. VEHICULO	0.571	0.599	0.549	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 1						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	4.048	4.079	0.000	0.017	Yes	
CONTROL vs. VEHICULO	2.000	2.098	0.037	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	2.048	2.064	0.040	0.050	Yes	

Comparisons for factor: Grupo within 2						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	3.238	3.263	0.001	0.017	Yes	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	2.238	2.256	0.025	0.025	Yes	
CONTROL vs. VEHICULO	1.000	1.049	0.295	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 3						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.238	1.248	0.213	0.017	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.667	0.672	0.502	0.025	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.571	0.599	0.549	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 4						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.690	1.704	0.090	0.017	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.857	0.899	0.369	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.833	0.840	0.402	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 5						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.381	1.392	0.165	0.017	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.714	0.749	0.454	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.667	0.672	0.502	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 6						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.286	1.296	0.196	0.017	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.714	0.749	0.454	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.571	0.576	0.565	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 7						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.452	0.456	0.649	0.017	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.429	0.450	0.653	0.025	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	0.0238	0.0240	0.981	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 8						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. VEHICULO	1.143	1.199	0.232	0.017	No	
MUSCIMOL vs. VEHICULO	0.714	0.720	0.472	0.025	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.429	0.432	0.666	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 9						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.000	1.008	0.314	0.017	No	
VEHICULO vs. MUSCIMOL	1.000	1.008	0.314	0.025	No	
CONTROL vs. VEHICULO	0.000	0.000	1.000	0.050	No	

Tiempo exploración todos los agujeros

Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition)

Dependent Variable: Tiempo de exploración todos los agujeros (Normalizados)

Normality Test: Failed (P < 0.050)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.095)

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grupo	2	176.660	88.330	5.503	0.014
Sujeto(Grupo)	17	272.875	16.051		
Agujero	17	776.712	45.689	5.617	<0.001
Grupo x Agujero	34	529.256	15.566	1.914	0.002
Residual	289	2350.683	8.134		
Total	359	4179.052	11.641		

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor: **Grupo**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.626	3.095	0.00657	0.017	Yes
VEHÍvs. MUSCIMOL	1.404	2.673	0.0161	0.025	Yes
CONTROL vs. VEHÍ	0.222	0.440	0.665	0.050	No

Comparisons for factor: **Agujero within CONTROL**

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
0.000 vs. -8.000	8.970	5.884	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -7.000	8.628	5.660	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -5.000	8.448	5.541	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 9.000	8.392	5.505	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 8.000	8.314	5.454	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -4.000	8.250	5.412	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -6.000	8.206	5.383	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 7.000	8.096	5.311	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -3.000	7.811	5.124	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 6.000	7.341	4.815	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 3.000	6.754	4.430	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -2.000	6.565	4.306	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 5.000	5.925	3.886	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 4.000	5.579	3.660	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 2.000	5.567	3.652	0.000	0.000	Yes
-1.000 vs. -8.000	5.456	3.579	0.000	0.000	No
-1.000 vs. -7.000	5.114	3.355	0.001	0.000	No
-1.000 vs. -5.000	4.934	3.237	0.001	0.000	No
-1.000 vs. 9.000	4.878	3.200	0.002	0.000	No
-1.000 vs. 8.000	4.800	3.149	0.002	0.000	No
-1.000 vs. -4.000	4.737	3.107	0.002	0.000	No
-1.000 vs. -6.000	4.692	3.078	0.002	0.000	No
1.000 vs. -8.000	4.688	3.075	0.002	0.000	No
-1.000 vs. 7.000	4.582	3.006	0.003	0.000	No
1.000 vs. -7.000	4.346	2.851	0.005	0.000	No
-1.000 vs. -3.000	4.298	2.819	0.005	0.000	No
0.000 vs. 1.000	4.282	2.809	0.005	0.000	No
1.000 vs. -5.000	4.166	2.733	0.007	0.000	No
1.000 vs. 9.000	4.110	2.696	0.007	0.000	No
1.000 vs. 8.000	4.032	2.645	0.009	0.000	No
1.000 vs. -4.000	3.969	2.603	0.010	0.000	No

1.000 vs. -6.000	3.924	2.574	0.011	0.000	No
-1.000 vs. 6.000	3.827	2.511	0.013	0.000	No
1.000 vs. 7.000	3.814	2.502	0.013	0.000	No
1.000 vs. -3.000	3.529	2.315	0.021	0.000	No
0.000 vs. -1.000	3.514	2.305	0.022	0.000	No
2.000 vs. -8.000	3.403	2.232	0.026	0.000	No
4.000 vs. -8.000	3.391	2.224	0.027	0.000	No
-1.000 vs. 3.000	3.240	2.126	0.034	0.000	No
2.000 vs. -7.000	3.061	2.008	0.046	0.000	No
1.000 vs. 6.000	3.059	2.007	0.046	0.000	No
-1.000 vs. -2.000	3.051	2.001	0.046	0.000	No
4.000 vs. -7.000	3.049	2.000	0.046	0.000	No
5.000 vs. -8.000	3.045	1.998	0.047	0.000	No
2.000 vs. -5.000	2.881	1.890	0.060	0.000	No
4.000 vs. -5.000	2.869	1.882	0.061	0.000	No
2.000 vs. 9.000	2.825	1.853	0.065	0.000	No
4.000 vs. 9.000	2.813	1.845	0.066	0.000	No
2.000 vs. 8.000	2.747	1.802	0.073	0.000	No
4.000 vs. 8.000	2.735	1.794	0.074	0.000	No
5.000 vs. -7.000	2.703	1.773	0.077	0.000	No
2.000 vs. -4.000	2.683	1.760	0.079	0.001	No
4.000 vs. -4.000	2.671	1.752	0.081	0.001	No
2.000 vs. -6.000	2.639	1.731	0.084	0.001	No
4.000 vs. -6.000	2.627	1.723	0.086	0.001	No
2.000 vs. 7.000	2.529	1.659	0.098	0.001	No
5.000 vs. -5.000	2.523	1.655	0.099	0.001	No
4.000 vs. 7.000	2.517	1.651	0.100	0.001	No
1.000 vs. 3.000	2.472	1.622	0.106	0.001	No
5.000 vs. 9.000	2.467	1.618	0.107	0.001	No
-1.000 vs. 5.000	2.411	1.582	0.115	0.001	No
-2.000 vs. -8.000	2.405	1.578	0.116	0.001	No
5.000 vs. 8.000	2.389	1.567	0.118	0.001	No
5.000 vs. -4.000	2.326	1.526	0.128	0.001	No
1.000 vs. -2.000	2.283	1.497	0.135	0.001	No
5.000 vs. -6.000	2.281	1.497	0.136	0.001	No
2.000 vs. -3.000	2.244	1.472	0.142	0.001	No
4.000 vs. -3.000	2.232	1.464	0.144	0.001	No
3.000 vs. -8.000	2.216	1.454	0.147	0.001	No
5.000 vs. 7.000	2.171	1.424	0.155	0.001	No
-1.000 vs. 4.000	2.065	1.355	0.177	0.001	No
-2.000 vs. -7.000	2.063	1.353	0.177	0.001	No
-1.000 vs. 2.000	2.053	1.347	0.179	0.001	No
5.000 vs. -3.000	1.887	1.238	0.217	0.001	No
-2.000 vs. -5.000	1.883	1.235	0.218	0.001	No
3.000 vs. -7.000	1.874	1.229	0.220	0.001	No
-2.000 vs. 9.000	1.827	1.199	0.232	0.001	No
2.000 vs. 6.000	1.774	1.164	0.246	0.001	No
4.000 vs. 6.000	1.762	1.156	0.249	0.001	No
-2.000 vs. 8.000	1.749	1.147	0.252	0.001	No
3.000 vs. -5.000	1.694	1.111	0.267	0.001	No
-2.000 vs. -4.000	1.686	1.106	0.270	0.001	No
1.000 vs. 5.000	1.643	1.078	0.282	0.001	No
-2.000 vs. -6.000	1.641	1.077	0.282	0.001	No
3.000 vs. 9.000	1.638	1.074	0.284	0.001	No
6.000 vs. -8.000	1.629	1.069	0.286	0.001	No
3.000 vs. 8.000	1.560	1.023	0.307	0.001	No
-2.000 vs. 7.000	1.531	1.005	0.316	0.001	No

3.000 vs. -4.000	1.496	0.982	0.327	0.001	No
3.000 vs. -6.000	1.452	0.952	0.342	0.001	No
5.000 vs. 6.000	1.416	0.929	0.354	0.001	No
3.000 vs. 7.000	1.342	0.880	0.379	0.001	No
1.000 vs. 4.000	1.297	0.851	0.395	0.001	No
6.000 vs. -7.000	1.287	0.844	0.399	0.001	No
1.000 vs. 2.000	1.285	0.843	0.400	0.001	No
-2.000 vs. -3.000	1.247	0.818	0.414	0.001	No
2.000 vs. 3.000	1.187	0.779	0.437	0.001	No
4.000 vs. 3.000	1.175	0.771	0.441	0.001	No
-3.000 vs. -8.000	1.159	0.760	0.448	0.001	No
6.000 vs. -5.000	1.107	0.726	0.468	0.001	No
3.000 vs. -3.000	1.057	0.693	0.489	0.001	No
6.000 vs. 9.000	1.051	0.690	0.491	0.001	No
2.000 vs. -2.000	0.998	0.654	0.513	0.001	No
4.000 vs. -2.000	0.986	0.647	0.518	0.001	No
6.000 vs. 8.000	0.973	0.638	0.524	0.001	No
6.000 vs. -4.000	0.910	0.597	0.551	0.001	No
7.000 vs. -8.000	0.874	0.573	0.567	0.001	No
6.000 vs. -6.000	0.865	0.568	0.571	0.001	No
5.000 vs. 3.000	0.829	0.544	0.587	0.001	No
-3.000 vs. -7.000	0.817	0.536	0.593	0.001	No
-2.000 vs. 6.000	0.776	0.509	0.611	0.001	No
-1.000 vs. 1.000	0.768	0.504	0.615	0.001	No
-6.000 vs. -8.000	0.764	0.501	0.617	0.001	No
6.000 vs. 7.000	0.755	0.495	0.621	0.001	No
-4.000 vs. -8.000	0.719	0.472	0.637	0.001	No
8.000 vs. -8.000	0.656	0.430	0.667	0.001	No
5.000 vs. -2.000	0.640	0.420	0.675	0.001	No
-3.000 vs. -5.000	0.637	0.418	0.677	0.001	No
3.000 vs. 6.000	0.587	0.385	0.701	0.001	No
-3.000 vs. 9.000	0.581	0.381	0.704	0.002	No
9.000 vs. -8.000	0.578	0.379	0.705	0.002	No
7.000 vs. -7.000	0.532	0.349	0.727	0.002	No
-5.000 vs. -8.000	0.522	0.343	0.732	0.002	No
-3.000 vs. 8.000	0.503	0.330	0.742	0.002	No
6.000 vs. -3.000	0.470	0.309	0.758	0.002	No
-3.000 vs. -4.000	0.439	0.288	0.773	0.002	No
-6.000 vs. -7.000	0.422	0.277	0.782	0.002	No
-3.000 vs. -6.000	0.395	0.259	0.796	0.002	No
-4.000 vs. -7.000	0.377	0.248	0.805	0.002	No
2.000 vs. 5.000	0.358	0.235	0.815	0.002	No
7.000 vs. -5.000	0.352	0.231	0.818	0.002	No
4.000 vs. 5.000	0.346	0.227	0.821	0.002	No
-7.000 vs. -8.000	0.342	0.224	0.823	0.002	No
8.000 vs. -7.000	0.314	0.206	0.837	0.003	No
7.000 vs. 9.000	0.296	0.194	0.846	0.003	No
-3.000 vs. 7.000	0.285	0.187	0.852	0.003	No
-6.000 vs. -5.000	0.242	0.159	0.874	0.003	No
9.000 vs. -7.000	0.236	0.155	0.877	0.003	No
7.000 vs. 8.000	0.218	0.143	0.887	0.003	No
-4.000 vs. -5.000	0.197	0.129	0.897	0.004	No
-2.000 vs. 3.000	0.189	0.124	0.901	0.004	No
-6.000 vs. 9.000	0.186	0.122	0.903	0.004	No
-5.000 vs. -7.000	0.180	0.118	0.906	0.005	No
7.000 vs. -4.000	0.154	0.101	0.919	0.005	No
-4.000 vs. 9.000	0.141	0.0928	0.926	0.006	No

8.000 vs. -5.000	0.134	0.0879	0.930	0.006	No
7.000 vs. -6.000	0.110	0.0722	0.943	0.007	No
-6.000 vs. 8.000	0.108	0.0707	0.944	0.009	No
8.000 vs. 9.000	0.0781	0.0513	0.959	0.010	No
-4.000 vs. 8.000	0.0633	0.0415	0.967	0.013	No
9.000 vs. -5.000	0.0559	0.0366	0.971	0.017	No
-6.000 vs. -4.000	0.0444	0.0291	0.977	0.025	No
2.000 vs. 4.000	0.0120	0.00787	0.994	0.050	No
Comparisons for factor: Agujero within MUSCIMOL					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-2.000 vs. 9.000	3.306	2.008	0.046	0.000	No
-2.000 vs. 4.000	3.306	2.008	0.046	0.000	No
-2.000 vs. 2.000	3.072	1.866	0.063	0.000	No
-2.000 vs. 3.000	2.934	1.782	0.076	0.000	No
-2.000 vs. 5.000	2.893	1.757	0.080	0.000	No
-2.000 vs. 6.000	2.870	1.743	0.082	0.000	No
-2.000 vs. 1.000	2.816	1.710	0.088	0.000	No
-2.000 vs. -4.000	2.654	1.612	0.108	0.000	No
-2.000 vs. -5.000	2.652	1.611	0.108	0.000	No
-2.000 vs. 7.000	2.501	1.519	0.130	0.000	No
-2.000 vs. -7.000	2.451	1.488	0.138	0.000	No
-8.000 vs. 4.000	2.447	1.486	0.138	0.000	No
-8.000 vs. 9.000	2.447	1.486	0.138	0.000	No
-6.000 vs. 9.000	2.229	1.354	0.177	0.000	No
-6.000 vs. 4.000	2.229	1.354	0.177	0.000	No
-8.000 vs. 2.000	2.213	1.344	0.180	0.000	No
-8.000 vs. 3.000	2.075	1.260	0.209	0.000	No
8.000 vs. 4.000	2.040	1.239	0.216	0.000	No
8.000 vs. 9.000	2.040	1.239	0.216	0.000	No
-8.000 vs. 5.000	2.034	1.235	0.218	0.000	No
-8.000 vs. 6.000	2.011	1.221	0.223	0.000	No
-6.000 vs. 2.000	1.995	1.212	0.227	0.000	No
-8.000 vs. 1.000	1.957	1.188	0.236	0.000	No
-2.000 vs. -1.000	1.932	1.173	0.242	0.000	No
-6.000 vs. 3.000	1.857	1.128	0.260	0.000	No
-6.000 vs. 5.000	1.816	1.103	0.271	0.000	No
8.000 vs. 2.000	1.806	1.097	0.274	0.000	No
-2.000 vs. 0.000	1.801	1.094	0.275	0.000	No
-8.000 vs. -4.000	1.795	1.090	0.277	0.000	No
-8.000 vs. -5.000	1.793	1.089	0.277	0.000	No
-6.000 vs. 6.000	1.793	1.089	0.277	0.000	No
-2.000 vs. -3.000	1.786	1.085	0.279	0.000	No
-6.000 vs. 1.000	1.739	1.056	0.292	0.000	No
8.000 vs. 3.000	1.668	1.013	0.312	0.000	No
-8.000 vs. 7.000	1.642	0.997	0.320	0.000	No
8.000 vs. 5.000	1.627	0.988	0.324	0.000	No
8.000 vs. 6.000	1.604	0.974	0.331	0.000	No
-8.000 vs. -7.000	1.592	0.967	0.335	0.000	No
-6.000 vs. -4.000	1.577	0.958	0.339	0.000	No
-6.000 vs. -5.000	1.576	0.957	0.339	0.000	No
8.000 vs. 1.000	1.550	0.941	0.347	0.000	No
-3.000 vs. 4.000	1.520	0.923	0.357	0.000	No
-3.000 vs. 9.000	1.520	0.923	0.357	0.000	No
0.000 vs. 9.000	1.505	0.914	0.362	0.000	No
0.000 vs. 4.000	1.505	0.914	0.362	0.000	No

-6.000 vs. 7.000	1.424	0.865	0.388	0.000	No
8.000 vs. -4.000	1.388	0.843	0.400	0.000	No
8.000 vs. -5.000	1.387	0.842	0.400	0.000	No
-1.000 vs. 4.000	1.374	0.834	0.405	0.000	No
-1.000 vs. 9.000	1.374	0.834	0.405	0.000	No
-6.000 vs. -7.000	1.374	0.834	0.405	0.000	No
-3.000 vs. 2.000	1.286	0.781	0.435	0.001	No
0.000 vs. 2.000	1.271	0.772	0.441	0.001	No
-2.000 vs. 8.000	1.266	0.769	0.443	0.001	No
8.000 vs. 7.000	1.235	0.750	0.454	0.001	No
8.000 vs. -7.000	1.185	0.720	0.472	0.001	No
-3.000 vs. 3.000	1.148	0.697	0.486	0.001	No
-1.000 vs. 2.000	1.140	0.692	0.489	0.001	No
0.000 vs. 3.000	1.133	0.688	0.492	0.001	No
-3.000 vs. 5.000	1.107	0.672	0.502	0.001	No
0.000 vs. 5.000	1.091	0.663	0.508	0.001	No
-3.000 vs. 6.000	1.084	0.658	0.511	0.001	No
-2.000 vs. -6.000	1.077	0.654	0.514	0.001	No
-8.000 vs. -1.000	1.073	0.652	0.515	0.001	No
0.000 vs. 6.000	1.068	0.649	0.517	0.001	No
-3.000 vs. 1.000	1.030	0.626	0.532	0.001	No
0.000 vs. 1.000	1.015	0.616	0.538	0.001	No
-1.000 vs. 3.000	1.002	0.609	0.543	0.001	No
-1.000 vs. 5.000	0.961	0.583	0.560	0.001	No
-8.000 vs. 0.000	0.942	0.572	0.568	0.001	No
-1.000 vs. 6.000	0.938	0.570	0.569	0.001	No
-8.000 vs. -3.000	0.927	0.563	0.574	0.001	No
-1.000 vs. 1.000	0.884	0.537	0.592	0.001	No
-3.000 vs. -4.000	0.868	0.527	0.599	0.001	No
-3.000 vs. -5.000	0.867	0.526	0.599	0.001	No
-2.000 vs. -8.000	0.859	0.522	0.602	0.001	No
-7.000 vs. 4.000	0.855	0.519	0.604	0.001	No
-7.000 vs. 9.000	0.855	0.519	0.604	0.001	No
-6.000 vs. -1.000	0.855	0.519	0.604	0.001	No
0.000 vs. -4.000	0.852	0.518	0.605	0.001	No
0.000 vs. -5.000	0.851	0.517	0.606	0.001	No
7.000 vs. 4.000	0.805	0.489	0.625	0.001	No
7.000 vs. 9.000	0.805	0.489	0.625	0.001	No
-6.000 vs. 0.000	0.725	0.440	0.660	0.001	No
-1.000 vs. -4.000	0.722	0.438	0.662	0.001	No
-1.000 vs. -5.000	0.720	0.438	0.662	0.001	No
-3.000 vs. 7.000	0.715	0.434	0.664	0.001	No
-6.000 vs. -3.000	0.709	0.431	0.667	0.001	No
0.000 vs. 7.000	0.700	0.425	0.671	0.001	No
8.000 vs. -1.000	0.666	0.405	0.686	0.001	No
-3.000 vs. -7.000	0.665	0.404	0.687	0.001	No
-5.000 vs. 9.000	0.654	0.397	0.692	0.001	No
-5.000 vs. 4.000	0.654	0.397	0.692	0.001	No
-4.000 vs. 4.000	0.652	0.396	0.692	0.001	No
-4.000 vs. 9.000	0.652	0.396	0.692	0.001	No
0.000 vs. -7.000	0.649	0.394	0.694	0.001	No
-7.000 vs. 2.000	0.621	0.377	0.706	0.001	No
7.000 vs. 2.000	0.571	0.347	0.729	0.001	No
-1.000 vs. 7.000	0.569	0.346	0.730	0.001	No
8.000 vs. 0.000	0.536	0.325	0.745	0.001	No
8.000 vs. -3.000	0.520	0.316	0.752	0.001	No
-1.000 vs. -7.000	0.519	0.315	0.753	0.001	No

1.000 vs. 9.000	0.490	0.298	0.766	0.001	No
1.000 vs. 4.000	0.490	0.298	0.766	0.001	No
-7.000 vs. 3.000	0.483	0.294	0.769	0.001	No
-7.000 vs. 5.000	0.442	0.268	0.789	0.001	No
6.000 vs. 4.000	0.436	0.265	0.791	0.001	No
6.000 vs. 9.000	0.436	0.265	0.791	0.001	No
7.000 vs. 3.000	0.433	0.263	0.793	0.001	No
-5.000 vs. 2.000	0.420	0.255	0.799	0.001	No
-7.000 vs. 6.000	0.419	0.254	0.799	0.001	No
-4.000 vs. 2.000	0.418	0.254	0.800	0.001	No
5.000 vs. 9.000	0.413	0.251	0.802	0.001	No
5.000 vs. 4.000	0.413	0.251	0.802	0.001	No
-8.000 vs. 8.000	0.407	0.247	0.805	0.001	No
7.000 vs. 5.000	0.392	0.238	0.812	0.001	No
3.000 vs. 4.000	0.372	0.226	0.822	0.001	No
3.000 vs. 9.000	0.372	0.226	0.822	0.001	No
7.000 vs. 6.000	0.369	0.224	0.823	0.001	No
-7.000 vs. 1.000	0.365	0.222	0.825	0.002	No
7.000 vs. 1.000	0.315	0.191	0.848	0.002	No
-5.000 vs. 3.000	0.282	0.171	0.864	0.002	No
-4.000 vs. 3.000	0.280	0.170	0.865	0.002	No
1.000 vs. 2.000	0.256	0.155	0.877	0.002	No
-5.000 vs. 5.000	0.240	0.146	0.884	0.002	No
-4.000 vs. 5.000	0.239	0.145	0.885	0.002	No
2.000 vs. 9.000	0.234	0.142	0.887	0.002	No
2.000 vs. 4.000	0.234	0.142	0.887	0.002	No
-8.000 vs. -6.000	0.218	0.132	0.895	0.002	No
-5.000 vs. 6.000	0.217	0.132	0.895	0.002	No
-4.000 vs. 6.000	0.216	0.131	0.896	0.002	No
-7.000 vs. -4.000	0.203	0.123	0.902	0.002	No
6.000 vs. 2.000	0.202	0.123	0.902	0.002	No
-7.000 vs. -5.000	0.202	0.122	0.903	0.003	No
-6.000 vs. 8.000	0.189	0.115	0.909	0.003	No
5.000 vs. 2.000	0.179	0.109	0.913	0.003	No
-5.000 vs. 1.000	0.164	0.0993	0.921	0.003	No
-4.000 vs. 1.000	0.162	0.0986	0.922	0.003	No
7.000 vs. -4.000	0.153	0.0927	0.926	0.003	No
7.000 vs. -5.000	0.151	0.0920	0.927	0.004	No
-3.000 vs. -1.000	0.146	0.0888	0.929	0.004	No
3.000 vs. 2.000	0.138	0.0837	0.933	0.004	No
0.000 vs. -1.000	0.131	0.0793	0.937	0.005	No
1.000 vs. 3.000	0.118	0.0718	0.943	0.005	No
1.000 vs. 5.000	0.0767	0.0466	0.963	0.006	No
6.000 vs. 3.000	0.0643	0.0391	0.969	0.006	No
1.000 vs. 6.000	0.0538	0.0327	0.974	0.007	No
-7.000 vs. 7.000	0.0502	0.0305	0.976	0.009	No
5.000 vs. 3.000	0.0415	0.0252	0.980	0.010	No
6.000 vs. 5.000	0.0228	0.0139	0.989	0.013	No
-3.000 vs. 0.000	0.0157	0.00951	0.992	0.017	No
-5.000 vs. -4.000	0.00117	0.000709	0.999	0.025	No
4.000 vs. 9.000	6.062E-016	3.682E-016	1.000	0.050	No
Comparisons for factor: Agujero within VEHI9œ					
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
0.000 vs. 8.000	10.425	6.839	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 9.000	10.258	6.729	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 3.000	10.000	6.560	0.000	0.000	Yes

0.000 vs. 4.000	9.886	6.485	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 6.000	9.635	6.321	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -8.000	9.505	6.235	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 7.000	9.365	6.143	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -3.000	9.052	5.938	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -4.000	8.989	5.896	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -6.000	8.980	5.890	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 5.000	8.964	5.880	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -7.000	8.771	5.754	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -2.000	8.192	5.373	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 2.000	8.168	5.358	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -1.000	7.086	4.648	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. 1.000	6.947	4.557	0.000	0.000	Yes
0.000 vs. -5.000	6.804	4.463	0.000	0.000	Yes
-5.000 vs. 8.000	3.621	2.375	0.018	0.000	No
1.000 vs. 8.000	3.478	2.281	0.023	0.000	No
-5.000 vs. 9.000	3.455	2.266	0.024	0.000	No
-1.000 vs. 8.000	3.339	2.190	0.029	0.000	No
1.000 vs. 9.000	3.311	2.172	0.031	0.000	No
-5.000 vs. 3.000	3.196	2.097	0.037	0.000	No
-1.000 vs. 9.000	3.172	2.081	0.038	0.000	No
-5.000 vs. 4.000	3.082	2.022	0.044	0.000	No
1.000 vs. 3.000	3.053	2.003	0.046	0.000	No
1.000 vs. 4.000	2.938	1.928	0.055	0.000	No
-1.000 vs. 3.000	2.914	1.911	0.057	0.000	No
-5.000 vs. 6.000	2.832	1.858	0.064	0.000	No
-1.000 vs. 4.000	2.799	1.836	0.067	0.000	No
-5.000 vs. -8.000	2.701	1.772	0.077	0.000	No
1.000 vs. 6.000	2.688	1.763	0.079	0.000	No
-5.000 vs. 7.000	2.561	1.680	0.094	0.000	No
1.000 vs. -8.000	2.557	1.678	0.095	0.000	No
-1.000 vs. 6.000	2.549	1.672	0.096	0.000	No
-1.000 vs. -8.000	2.418	1.586	0.114	0.000	No
1.000 vs. 7.000	2.417	1.586	0.114	0.000	No
-1.000 vs. 7.000	2.278	1.494	0.136	0.000	No
2.000 vs. 8.000	2.257	1.481	0.140	0.000	No
-5.000 vs. -3.000	2.248	1.475	0.141	0.000	No
-2.000 vs. 8.000	2.233	1.465	0.144	0.000	No
-5.000 vs. -4.000	2.185	1.433	0.153	0.000	No
-5.000 vs. -6.000	2.176	1.427	0.155	0.000	No
-5.000 vs. 5.000	2.161	1.417	0.157	0.000	No
1.000 vs. -3.000	2.105	1.381	0.168	0.000	No
2.000 vs. 9.000	2.091	1.372	0.171	0.000	No
-2.000 vs. 9.000	2.067	1.356	0.176	0.000	No
1.000 vs. -4.000	2.041	1.339	0.182	0.000	No
1.000 vs. -6.000	2.032	1.333	0.184	0.000	No
1.000 vs. 5.000	2.017	1.323	0.187	0.000	No
-5.000 vs. -7.000	1.968	1.291	0.198	0.000	No
-1.000 vs. -3.000	1.966	1.289	0.198	0.001	No
-1.000 vs. -4.000	1.902	1.248	0.213	0.001	No
-1.000 vs. -6.000	1.893	1.242	0.215	0.001	No
-1.000 vs. 5.000	1.878	1.232	0.219	0.001	No
2.000 vs. 3.000	1.833	1.202	0.230	0.001	No
1.000 vs. -7.000	1.824	1.197	0.232	0.001	No
-2.000 vs. 3.000	1.809	1.186	0.236	0.001	No
2.000 vs. 4.000	1.718	1.127	0.261	0.001	No
-2.000 vs. 4.000	1.694	1.111	0.267	0.001	No

-1.000 vs. -7.000	1.685	1.105	0.270	0.001	No
-7.000 vs. 8.000	1.654	1.085	0.279	0.001	No
-7.000 vs. 9.000	1.487	0.975	0.330	0.001	No
2.000 vs. 6.000	1.468	0.963	0.336	0.001	No
5.000 vs. 8.000	1.461	0.958	0.339	0.001	No
-6.000 vs. 8.000	1.445	0.948	0.344	0.001	No
-2.000 vs. 6.000	1.444	0.947	0.344	0.001	No
-4.000 vs. 8.000	1.436	0.942	0.347	0.001	No
-5.000 vs. -2.000	1.388	0.910	0.363	0.001	No
-3.000 vs. 8.000	1.373	0.901	0.368	0.001	No
-5.000 vs. 2.000	1.364	0.895	0.372	0.001	No
2.000 vs. -8.000	1.337	0.877	0.381	0.001	No
-2.000 vs. -8.000	1.313	0.861	0.390	0.001	No
5.000 vs. 9.000	1.294	0.849	0.397	0.001	No
-6.000 vs. 9.000	1.279	0.839	0.402	0.001	No
-4.000 vs. 9.000	1.270	0.833	0.406	0.001	No
1.000 vs. -2.000	1.244	0.816	0.415	0.001	No
-7.000 vs. 3.000	1.229	0.806	0.421	0.001	No
1.000 vs. 2.000	1.220	0.800	0.424	0.001	No
-3.000 vs. 9.000	1.207	0.791	0.429	0.001	No
2.000 vs. 7.000	1.197	0.785	0.433	0.001	No
-2.000 vs. 7.000	1.173	0.769	0.442	0.001	No
-7.000 vs. 4.000	1.114	0.731	0.465	0.001	No
-1.000 vs. -2.000	1.105	0.725	0.469	0.001	No
-1.000 vs. 2.000	1.081	0.709	0.479	0.001	No
7.000 vs. 8.000	1.060	0.696	0.487	0.001	No
5.000 vs. 3.000	1.036	0.679	0.497	0.001	No
-6.000 vs. 3.000	1.021	0.669	0.504	0.001	No
-4.000 vs. 3.000	1.012	0.664	0.507	0.001	No
-3.000 vs. 3.000	0.948	0.622	0.534	0.001	No
5.000 vs. 4.000	0.921	0.604	0.546	0.001	No
-8.000 vs. 8.000	0.920	0.604	0.547	0.001	No
-6.000 vs. 4.000	0.906	0.594	0.553	0.001	No
-4.000 vs. 4.000	0.897	0.589	0.557	0.001	No
7.000 vs. 9.000	0.894	0.586	0.558	0.001	No
2.000 vs. -3.000	0.884	0.580	0.562	0.001	No
-7.000 vs. 6.000	0.864	0.567	0.571	0.001	No
-2.000 vs. -3.000	0.860	0.564	0.573	0.001	No
-3.000 vs. 4.000	0.834	0.547	0.585	0.001	No
2.000 vs. -4.000	0.821	0.539	0.591	0.001	No
2.000 vs. -6.000	0.812	0.533	0.595	0.001	No
-2.000 vs. -4.000	0.797	0.523	0.602	0.001	No
2.000 vs. 5.000	0.797	0.523	0.602	0.001	No
6.000 vs. 8.000	0.790	0.518	0.605	0.001	No
-2.000 vs. -6.000	0.788	0.517	0.606	0.001	No
-2.000 vs. 5.000	0.773	0.507	0.613	0.001	No
-8.000 vs. 9.000	0.754	0.494	0.621	0.001	No
-7.000 vs. -8.000	0.733	0.481	0.631	0.001	No
5.000 vs. 6.000	0.671	0.440	0.660	0.001	No
-6.000 vs. 6.000	0.656	0.430	0.667	0.001	No
-4.000 vs. 6.000	0.647	0.424	0.672	0.001	No
7.000 vs. 3.000	0.636	0.417	0.677	0.001	No
6.000 vs. 9.000	0.623	0.409	0.683	0.001	No
2.000 vs. -7.000	0.604	0.396	0.692	0.001	No
-7.000 vs. 7.000	0.593	0.389	0.697	0.001	No
-3.000 vs. 6.000	0.584	0.383	0.702	0.001	No

-2.000 vs. -7.000	0.580	0.380	0.704	0.001	No	
5.000 vs. -8.000	0.540	0.354	0.723	0.001	No	
4.000 vs. 8.000	0.539	0.354	0.724	0.001	No	
-6.000 vs. -8.000	0.525	0.344	0.731	0.002	No	
7.000 vs. 4.000	0.521	0.342	0.733	0.002	No	
-4.000 vs. -8.000	0.516	0.339	0.735	0.002	No	
-8.000 vs. 3.000	0.495	0.325	0.745	0.002	No	
-3.000 vs. -8.000	0.453	0.297	0.767	0.002	No	
3.000 vs. 8.000	0.425	0.279	0.781	0.002	No	
5.000 vs. 7.000	0.400	0.262	0.793	0.002	No	
-6.000 vs. 7.000	0.385	0.253	0.801	0.002	No	
-8.000 vs. 4.000	0.381	0.250	0.803	0.002	No	
-4.000 vs. 7.000	0.376	0.247	0.805	0.002	No	
4.000 vs. 9.000	0.373	0.244	0.807	0.002	No	
6.000 vs. 3.000	0.365	0.239	0.811	0.002	No	
-3.000 vs. 7.000	0.313	0.205	0.838	0.002	No	
-5.000 vs. -1.000	0.283	0.185	0.853	0.002	No	
-7.000 vs. -3.000	0.280	0.184	0.854	0.003	No	
7.000 vs. 6.000	0.271	0.178	0.859	0.003	No	
3.000 vs. 9.000	0.258	0.169	0.866	0.003	No	
6.000 vs. 4.000	0.250	0.164	0.870	0.003	No	
-7.000 vs. -4.000	0.217	0.142	0.887	0.003	No	
-7.000 vs. -6.000	0.208	0.137	0.891	0.003	No	
-7.000 vs. 5.000	0.193	0.127	0.899	0.004	No	
9.000 vs. 8.000	0.167	0.109	0.913	0.004	No	
-5.000 vs. 1.000	0.144	0.0942	0.925	0.004	No	
7.000 vs. -8.000	0.140	0.0919	0.927	0.005	No	
1.000 vs. -1.000	0.139	0.0912	0.927	0.005	No	
-8.000 vs. 6.000	0.131	0.0857	0.932	0.006	No	
4.000 vs. 3.000	0.114	0.0751	0.940	0.006	No	
5.000 vs. -3.000	0.0874	0.0574	0.954	0.007	No	
-6.000 vs. -3.000	0.0723	0.0474	0.962	0.009	No	
-4.000 vs. -3.000	0.0633	0.0415	0.967	0.010	No	
5.000 vs. -4.000	0.0241	0.0158	0.987	0.013	No	
2.000 vs. -2.000	0.0240	0.0157	0.987	0.017	No	
5.000 vs. -6.000	0.0151	0.00993	0.992	0.025	No	
-6.000 vs. -4.000	0.00900	0.00590	0.995	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -8						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. CONTROL	2.014	1.236	0.217	0.017	No	
MUSCIMOL vs. VEHÍ9œ	1.083	0.665	0.507	0.025	No	
VEHÍ9œ vs. CONTROL	0.931	0.595	0.552	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -7						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHÍ9œ vs. CONTROL	1.322	0.845	0.399	0.017	No	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	1.242	0.762	0.446	0.025	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.0806	0.0495	0.961	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -6						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. CONTROL	1.033	0.634	0.527	0.017	No	
VEHÍ9œ vs. CONTROL	0.692	0.442	0.659	0.025	No	
MUSCIMOL vs. VEHÍ9œ	0.340	0.209	0.835	0.050	No	

Comparisons for factor: Grupo within -5						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	3.411	2.094	0.037	0.017	No	
VEH9ce vs. CONTROL	3.110	1.987	0.048	0.025	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.301	0.185	0.853	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -4						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	1.228	0.754	0.452	0.017	No	
VEH9ce vs. CONTROL	0.728	0.465	0.642	0.025	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.500	0.307	0.759	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -3						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	0.296	0.182	0.856	0.017	No	
VEH9ce vs. CONTROL	0.225	0.144	0.886	0.025	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.0711	0.0437	0.965	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -2						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. VEH9ce	0.629	0.386	0.700	0.017	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.468	0.287	0.774	0.025	No	
CONTROL vs. VEH9ce	0.161	0.103	0.918	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within -1						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	4.515	2.771	0.006	0.017	Yes	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	2.408	1.478	0.140	0.025	No	
CONTROL vs. VEH9ce	2.107	1.346	0.179	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 0						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	9.364	5.748	0.000	0.017	Yes	
CONTROL vs. MUSCIMOL	7.898	4.848	0.000	0.025	Yes	
VEH9ce vs. CONTROL	1.466	0.937	0.350	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 1						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	4.631	2.843	0.005	0.017	Yes	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	3.431	2.106	0.036	0.025	No	
CONTROL vs. VEH9ce	1.200	0.766	0.444	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 2						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	3.601	2.211	0.028	0.017	No	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	2.467	1.514	0.131	0.025	No	
CONTROL vs. VEH9ce	1.135	0.725	0.469	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 3						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	2.277	1.398	0.163	0.017	No	
CONTROL vs. VEH9ce	1.780	1.137	0.256	0.025	No	
VEH9ce vs. MUSCIMOL	0.496	0.305	0.761	0.050	No	

Comparisons for factor: Grupo within 4						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	3.823	2.347	0.020	0.017	No	
CONTROL vs. VEHÍ9œ	2.841	1.815	0.071	0.025	No	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	0.983	0.603	0.547	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 5						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	3.065	1.881	0.061	0.017	No	
CONTROL vs. VEHÍ9œ	1.574	1.006	0.315	0.025	No	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	1.491	0.915	0.361	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 6						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.626	0.998	0.319	0.017	No	
CONTROL vs. VEHÍ9œ	0.829	0.529	0.597	0.025	No	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	0.797	0.489	0.625	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 7						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	0.699	0.429	0.668	0.017	No	
CONTROL vs. MUSCIMOL	0.501	0.308	0.758	0.025	No	
VEHÍ9œ vs. CONTROL	0.197	0.126	0.900	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 8						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
MUSCIMOL vs. VEHÍ9œ	1.597	0.980	0.328	0.017	No	
MUSCIMOL vs. CONTROL	0.951	0.584	0.560	0.025	No	
CONTROL vs. VEHÍ9œ	0.645	0.412	0.680	0.050	No	
Comparisons for factor: Grupo within 9						
Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?	
CONTROL vs. MUSCIMOL	1.011	0.620	0.536	0.017	No	
VEHÍ9œ vs. MUSCIMOL	0.610	0.374	0.708	0.025	No	
CONTROL vs. VEHÍ9œ	0.401	0.256	0.798	0.050	No	

Frecuencia de exploración por sector**One Way Analysis of Variance**

Data source: Frecuencia de exploración Sector 1

Normality Test: Passed (P = 0.080)
 Equal Variance Test: Passed (P = 0.178)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
SECTOR1 CTRL	7	0	17.143	7.603	2.874
SECTOR1 VEH	7	0	13.000	4.397	1.662
SECTOR1 MUSCIMOL	6	0	3.167	3.189	1.302

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	655.310	327.655	10.843	<0.001
Residual	17	513.690	30.217		
Total	19	1169.000			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.968

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
SECTOR1 CTRL vs. SECTOR1 MUSC	13.976	4.570	0.000272	0.017	Yes
SECTOR1 VEH vs. SECTOR1 MUSC	9.833	3.215	0.00508	0.025	Yes
SECTOR1 CTRL vs. SECTOR1 VEH	4.143	1.410	0.177	0.050	No

One Way Analysis of Variance

Data source: Frecuencia de exploración Sector 2

Normality Test: Passed (P = 0.051)
 Equal Variance Test: Passed (P = 0.689)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
SECTOR2 CTRL	7	0	4.829	2.134	0.806
SECTOR2 VEH	7	0	3.971	2.270	0.858
SECTOR2 MUSCIMOL	6	0	2.900	1.979	0.808

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups 2	12.021	6.011	1.313	0.295	
Residual	17	77.809	4.577		
Total	19	89.830			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.295).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.090

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector		
	<i>Control Sector1</i>	<i>Control Sector2</i>
Media	17.14285714	4.828571429
Varianza	57.80952381	4.552380952
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.945999704	
P(T<=t) una cola	0.003786153	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.007572306	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector		
	<i>Vehículo Sector1</i>	<i>Vehículo Sector2</i>
Media	13	3.971428571
Varianza	19.33333333	5.152380952
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	4.860579862	
P(T<=t) una cola	0.001410595	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.00282119	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector		
	<i>Muscimol Sector1</i>	<i>Muscimol Sector2</i>
Media	3.166666667	2.9
Varianza	10.16666667	3.916
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.41793838	
P(T<=t) una cola	0.346667168	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.693334336	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Tiempo de exploración por sector

One Way Analysis of Variance
Data source: Tiempo de exploración Sector 1

Normality Test: Passed (P = 0.320)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.164)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
SECTOR1 CTRL	7	0	20.412	12.618	4.769
SECTOR1 VEH	7	0	18.572	8.891	3.360
SECTOR1 MUSCIMOL	6	0	3.368	3.606	1.472

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1103.696	551.848	6.277	0.009
Residual	17	1494.585	87.917		
Total	19	2598.281			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.009).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.766

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
 Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
SECTOR1 CTRL vs. SECTOR1 MUSC	17.044	3.267	0.00454	0.017	Yes
SECTOR1 VEH vs. SECTOR1 MUSC	15.203	2.914	0.00966	0.025	Yes
SECTOR1 CTRL vs. SECTOR1 VEH	1.840	0.367	0.718	0.050	No

One Way Analysis of Variance
Data source: Tiempo de exploración Sector 2

Normality Test: Passed (P = 0.274)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.207)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
SECTOR2 CTRL	7	0	5.638	3.893	1.471
SECTOR2 VEH	7	0	5.207	2.588	0.978
SECTOR2 MUSCIMOL	6	0	3.193	1.223	0.499

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	21.535	10.768	1.321	0.293
Residual	17	138.592	8.152		
Total	19	160.127			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.293).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.091

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo de exploración por sector		
	<i>Control Sector1</i>	<i>Control Sector2</i>
Media	20.412	5.6384
Varianza	159.2119047	15.15363684
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.769573162	
P(T<=t) una cola	0.016220385	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.03244077	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo de exploración por sector		
	<i>Vehículo Sector1</i>	<i>Vehículo Sector2</i>
Media	18.57171429	5.206742857
Varianza	79.04871724	6.699485103
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	4.240775448	
P(T<=t) una cola	0.002717559	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.005435118	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo de exploración por sector		
	<i>Muscimol Sector1</i>	<i>Muscimol Sector2</i>
Media	3.3685	3.192733333
Varianza	13.0041655	1.494683723
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.174393878	
P(T<=t) una cola	0.434198677	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.868397354	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Frecuencia de exploración por sector por minuto

One Way Analysis of Variance					
Data source: Frecuencia de exploración Sector 1 - Minuto 1					
Normality Test:	Passed	(P = 0.069)			
Equal Variance Test:	Passed	(P = 0.472)			
Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
fre Sect1 CTRL	7	0	4.714	2.289	0.865
fre Sect1 VEH	7	0	3.429	2.299	0.869
fre Sect1 MUSC	6	0	1.500	2.345	0.957
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	33.557	16.779	3.147	0.069
Residual	17	90.643	5.332		
Total	19	124.200			
The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.069).					
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.369					

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

Frecuencia de exploración Sector1 - Min 1

	<i>Control Sector1 - Min1</i>	<i>Muscimol Sector1 - Min1</i>
Media	4.714285714	1.500000000
Varianza	5.238095238	5.500000000
Observaciones	7	6
Varianza agrupada	5.357142857	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	2.496150883	
P(T<=t) una cola	0.014854459	
Valor crítico de t (una cola)	1.795884819	
P(T<=t) dos colas	0.029708918	
Valor crítico de t (dos colas)	2.20098516	

One Way Analysis of Variance					
Data source: Frecuencia de exploración Sector 2 - Minuto 1					
Normality Test:	Passed	(P = 0.448)			
Equal Variance Test:	Passed	(P = 0.349)			
Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
fre Sect2 CTRL	7	0	1.371	0.582	0.220
fre Sect2 VEH	7	0	1.400	0.952	0.360
fre Sect2 MUSC	6	0	1.033	0.686	0.280
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.524	0.262	0.454	0.643
Residual	17	9.828	0.578		
Total	19	10.352			
The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.643).					
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049					

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector Min1		
	<i>Control Setor1 - Min1</i>	<i>Control Sector2 - Min1</i>
Media	4.714285714	1.371428571
Varianza	5.238095238	0.339047619
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.515453182	
P(T<=t) una cola	0.0062939	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.0125878	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector Min1		
	<i>Vehículo Sector1 - Min1</i>	<i>Vehículo Sector2 - Min1</i>
Media	3.428571429	1.4
Varianza	5.285714286	0.906666667
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.77021215	
P(T<=t) una cola	0.06354334	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.12708668	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia de exploración por sector Min1		
	Muscimol Sector1- Min1	Muscimol Sector2-Min1
Media	1.5	1.033333333
Varianza	5.5	0.470666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.496966605	
P(T<=t) una cola	0.320145003	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.640290007	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance

Data source: Frecuencia de exploración Sector 1 - Minuto 2

Normality Test: Passed (P = 0.384)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
fre Sect1 CTRL	7	0	4.000	3.000	8.000
fre Sect1 VEH	7	0	4.000	2.250	5.750
fre Sect1 MUSC	6	0	0.000	0.000	1.000

H = 7.985 with 2 degrees of freedom. (P = 0.018)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.018)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05	
fre Sect1 CTR vs fre Sect1 MUS	8.440	2.564	Yes	
fre Sect1 CTR vs fre Sect1 VEH	0.929	0.294	No	
fre Sect1 VEH vs fre Sect1 MUS	7.512	2.282	No	

t-test**Data source:** Frecuencia exploración Sector1 – Min2**Normality Test:** Passed (P = 0.245)**Equal Variance Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
fre Sect1 MUSC	6	0	0.000	0.000	1.000
fre Sect1 VEH	7	0	4.000	2.250	5.750

Mann-Whitney U Statistic= 37.500

T = 25.500 n(small)= 6 n(big)= 7 P(est.)= 0.018 P(exact)= 0.014

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.014)

One Way Analysis of Variance**Data source:** Frecuencia de exploración Sector 2 - Minuto 2**Normality Test:** Passed (P = 0.073)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.667)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
fre Sect2 CTRL	7	0	1.486	0.807	0.305
fre Sect2 VEH	7	0	0.771	0.547	0.207
fre Sect2 MUSC	6	0	0.667	0.807	0.329

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	2.682	1.341	2.545	0.108
Residual	17	8.956	0.527		
Total	19	11.638			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.108).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.274

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 2		
	<i>Control Sector1- Min2</i>	<i>Control Sector2- Min2</i>
Media	4.714285714	1.485714286
Varianza	10.9047619	0.651428571
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.238172347	
P(T<=t) una cola	0.033257013	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.066514026	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 2		
	<i>Vehículo Sector1 - Min2</i>	<i>VehículoSector2 - Min2</i>
Media	3.714285714	0.771428571
Varianza	4.904761905	0.299047619
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.497391144	
P(T<=t) una cola	0.00643355	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.012867099	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 2		
	<i>Muscimol Sector1- Min2</i>	<i>Muscimol Sector2-Min2</i>
Media	0.5	0.666666667
Varianza	0.7	0.650666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.051757905	
P(T<=t) una cola	0.17053101	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.34106202	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance**Data source:** Frecuencia de exploración Sector 1 - Minuto 3**Normality Test:** Passed (P = 0.100)**Equal Variance Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
fre Sect1 CTRL	7	0	4.000	3.000	6.250
fre Sect1 VEH	7	0	3.000	1.000	3.750
fre Sect1 MUSC	6	0	0.000	0.000	1.000

H = 11.313 with 2 degrees of freedom. (P = 0.003)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.003)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
fre Sect1 CTR vs fre Sect1 MUS	10.619	3.226	Yes
fre Sect1 CTR vs fre Sect1 VEH	3.143	0.994	No
fre Sect1 VEH vs fre Sect1 MUS	7.476	2.271	No

t-test**Data source:** Frecuencia de exploración Sector 1 - Minuto 3**Normality Test:** Passed (P = 0.303)**Equal Variance Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
fre Sect1 MUSC	6	0	0.000	0.000	1.000
fre Sect1 VEH	7	0	3.000	1.000	3.750

Mann-Whitney U Statistic= 39.000

T = 24.000 n(small)= 6 n(big)= 7 P(est.)= 0.009 P(exact)= 0.008

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.008)

One Way Analysis of Variance

Data source: Frecuencia de exploración Sector 2 - Minuto 3

Normality Test: Passed (P = 0.456)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.783)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
fre Sect2 CTRL	7	0	1.171	0.668	0.252
fre Sect2 VEH	7	0	0.800	0.712	0.269
fre Sect2 MUSC	6	0	0.567	0.731	0.299

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.220	0.610	1.237	0.315
Residual	17	8.388	0.493		
Total	19	9.608			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.315).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.079

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Frecuencia exploración por sector Min 3

	<i>Control Sector1 - Min3</i>	<i>Control Sector2 -Min3</i>
Media	4.571428571	1.171428571
Varianza	8.952380952	0.445714286
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.794782784	
P(T<=t) una cola	0.015689495	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.03137899	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 3		
	<i>Vehículo Sector1 - Min3</i>	<i>Vehículo Sector2 - Min3</i>
Media	2.714285714	0.8
Varianza	3.571428571	0.506666667
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.886787073	
P(T<=t) una cola	0.013905003	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.027810007	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 3		
	<i>Muscimol Sector1- Min3</i>	<i>Muscimol Sector2-Min3</i>
Media	0.333333333	0.566666667
Varianza	0.266666667	0.534666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-0.567401806	
P(T<=t) una cola	0.297483991	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.594967982	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance**Data source:** Frecuencia de exploración Sector 1 - Minuto 4**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
fre Sect1 CTRL	7	0	2.000	2.000	4.750
fre Sect1 VEH	7	0	2.000	2.000	4.750
fre Sect1 MUSC	6	0	0.000	0.000	0.000

H = 8.740 with 2 degrees of freedom. (P = 0.013)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.013)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
fre Sect1 VEH vs fre Sect1 MUS	8.464	2.572	Yes
fre Sect1 VEH vs fre Sect1 CTR	0.500	0.158	No
fre Sect1 CTR vs fre Sect1 MUS	7.964	2.420	Yes

One Way Analysis of Variance**Data source:** Frecuencia de exploración Sector 2 - Minuto 4**Normality Test:** Passed (P = 0.117)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.485)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
fre Sect2 CTRL	7	0	0.800	0.632	0.239
fre Sect2 VEH	7	0	1.029	0.315	0.119
fre Sect2 MUSC	6	0	0.367	0.480	0.196

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.442	0.721	2.956	0.079
Residual	17	4.148	0.244		
Total	19	5.590			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.079).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.339

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 4		
	<i>Control Sector1 -Min4</i>	<i>Control Sector2 -Min4</i>
Media	3.142857143	0.8
Varianza	5.476190476	0.4
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.308561974	
P(T<=t) una cola	0.030193846	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.060387693	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 4		
	<i>Vehículo Sector1-Min4</i>	<i>Vehículo Sector2-Min4</i>
Media	3.285714286	1.028571429
Varianza	4.571428571	0.099047619
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.664603867	
P(T<=t) una cola	0.018647065	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.037294129	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 4		
	<i>Muscimol Sector1-Min4</i>	<i>Muscimol Sector2-Min4</i>
Media	0.333333333	0.366666667
Varianza	0.666666667	0.230666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-0.1700051	
P(T<=t) una cola	0.435835392	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.871670784	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Tiempo de exploración por sector por minuto**One Way Analysis of Variance**

Data source: Tiempo de exploración Sector 1 - Minuto 1

Normality Test: Passed (P = 0.213)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.981)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S1 CTRL	7	0	3.994	2.276	0.860
Tiemp S1 VEH	7	0	2.985	2.861	1.081
Tiemp S1 MUSC	6	0	2.278	2.870	1.172

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	9.734	4.867	0.682	0.519
Residual	17	121.385	7.140		
Total	19	131.119			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.519).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 2 - Minuto 1

Normality Test: Passed (P = 0.219)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.659)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S2 CTRL	7	0	1.312	0.493	0.186
Tiemp S2 VEH	7	0	1.175	0.545	0.206
Tiemp S2 MUSC	6	0	1.127	0.672	0.274

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.123	0.0615	0.190	0.829
Residual	17	5.499	0.323		
Total	19	5.622			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.829).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración por sector Min1		
	<i>Control Setor1 - Min1</i>	<i>Control Sector2 -Min1</i>
Media	3.994285714	1.311885714
Varianza	5.181372905	0.242721065
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.643886754	
P(T<=t) una cola	0.01917032	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.03834064	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración por sector Min1		
	<i>Vehículo Sector1 - Min1</i>	<i>VehículoSector2 - Min1</i>
Media	2.985142857	1.174771429
Varianza	8.186273143	0.297233872
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.468574844	
P(T<=t) una cola	0.096165678	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.192331357	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración por sector Min1		
	<i>Muscimol Sector1- Min1</i>	<i>Muscimol Sector2-Min1</i>
Media	2.277666667	1.1267
Varianza	8.235783067	0.451857788
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	0.999556838	
P(T<=t) una cola	0.181706109	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.363412218	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance**Data source:** Tiempo de exploración Sector 1 - Minuto 2**Normality Test:** Passed (P = 0.085)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.100)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S1 cTRL	7	0	8.390	4.638	1.753
Tiemp S1 VEH	7	0	4.865	3.188	1.205
Tiemp S1 MUSC	6	0	0.565	0.783	0.320

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	197.825	98.912	8.707	0.002
Residual	17	193.124	11.360		
Total	19	390.949			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.002).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.914

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Tiemp S1 cTR vs. Tiemp S1 MUS	7.824	3	5.901	0.002	Yes
Tiemp S1 cTRL vs. Tiemp S1 VEH	3.525	3	2.767	0.154	No
Tiemp S1 VEH vs. Tiemp S1 MUSC	4.300	3	3.243	0.084	No

t-test**Data source:** Tiempo de exploración Sector 1 - Minuto 2**Normality Test:** Passed (P = 0.304)**Equal Variance Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Tiemp S1 VEH	7	0	4.280	3.403	6.943
Tiemp S1 MUSC	6	0	0.133	0.000	1.440

Mann-Whitney U Statistic= 37.500

T = 25.500 n(small)= 6 n(big)= 7 P(est.)= 0.020 P(exact)= 0.014

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.014)

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 2 - Minuto 2

Normality Test: Passed (P = 0.187)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.360)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S2 CTRL	7	0	1.320	1.494	0.565
Tiemp S2 VEH	7	0	0.823	0.590	0.223
Tiemp S2 MUSC	6	0	0.863	0.751	0.306

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.046	0.523	0.486	0.623
Residual	17	18.289	1.076		
Total	19	19.335			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.623).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración por sector Min2

	<i>Control Sector1- Min2</i>	<i>Control Sector2- Min2</i>
Media	8.389714286	1.319828571
Varianza	21.5139859	2.230638259
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.158689967	
P(T<=t) una cola	0.009798771	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.019597541	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración por sector Min2

	<i>Vehículo Sector1 - Min2</i>	<i>VehículoSector2 - Min2</i>
Media	4.865	0.823142857
Varianza	10.16176933	0.34799837
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.669373227	
P(T<=t) una cola	0.005231022	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.010462045	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración por sector Min2		
	<i>Muscimol Sector1- Min2</i>	<i>Muscimol Sector2-Min2</i>
Media	0.565333333	0.863033333
Varianza	0.613868267	0.563499543
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.066294035	
P(T<=t) una cola	0.16752415	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.3350483	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 1 - Minuto 3

Normality Test: Passed (P = 0.322)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Tiemp S1 CTRL	7	0	8.718	3.703	11.719
Tiemp S1 VEH	7	0	3.272	2.185	9.112
Tiemp S1 MUSC	6	0	0.000	0.000	0.278

H = 11.323 with 2 degrees of freedom. (P = 0.003)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.003)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
Tiemp S1 CTRL vs Tiemp S1 MUSC	10.452	3.176	Yes
Tiemp S1 CTRL vs Tiemp S1 VEH	1.857	0.587	No
Tiemp S1 VEH vs Tiemp S1 MUSC	8.595	2.611	Yes

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 2 - Minuto 3

Normality Test: Passed (P = 0.191)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.245)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S2 CTRL	7	0	1.535	1.408	0.532
Tiemp S2 VEH	7	0	1.278	0.991	0.374
Tiemp S2 MUSC	6	0	0.754	0.587	0.240

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	2.022	1.011	0.881	0.432
Residual	17	19.505	1.147		
Total	19	21.526			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.432).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración por sector Min3

	Control Sector1 - Min3	Control Sector2 - Min3
Media	7.535714286	1.535171429
Varianza	21.1693119	1.982304379
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.736754496	
P(T<=t) una cola	0.016940575	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.033881151	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración por sector Min3

	Vehículo Sector1 - Min3	Vehículo Sector2 - Min3
Media	5.292571429	1.277514286
Varianza	21.22416329	0.981400945
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.24929569	
P(T<=t) una cola	0.032752291	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.065504582	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración por sector Min3		
	<i>Muscimol Sector1- Min3</i>	<i>Muscimol Sector2-Min3</i>
Media	0.2225	0.7536
Varianza	0.1794991	0.344464224
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1.653624286	
P(T<=t) una cola	0.079555333	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.159110665	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 1 - Minuto 4

Normality Test: Passed (P = 0.103)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Tiemp S1 CTRL	7	0	5.563	1.389	14.540
Tiemp S1 VEH	7	0	5.055	2.450	7.899
Tiemp S1 MUSC	6	0	0.000	0.000	0.000

H = 9.341 with 2 degrees of freedom. (P = 0.009)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.009)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) :

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
Tiemp S1 CTRL vs Tiemp S1 MUSC	8.940	2.716	Yes
Tiemp S1 CTRL vs Tiemp S1 VEH	0.500	0.158	No
Tiemp S1 VEH vs Tiemp S1 MUSC	8.440	2.564	Yes

One Way Analysis of Variance

Data source: Tiempo de exploración Sector 2 - Minuto 4

Normality Test: Passed (P = 0.521)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.125)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiemp S2 CTRL	7	0	1.251	0.867	0.328
Tiemp S2 VEH	7	0	1.931	1.323	0.500
Tiemp S2 MUSC	6	0	0.449	0.572	0.234

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	7.095	3.548	3.621	0.049
Residual	17	16.653	0.980		
Total	19	23.748			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.049).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.443

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Tiemp S2 VEH vs. Tiemp S2 MUSC	1.482	3	3.806	0.039	Yes
Tiemp S2 VEH vs. Tiemp S2 CTRL	0.681	3	1.819	0.422	No
Tiemp S2 CTR vs. Tiemp S2 MUS	0.801	3	2.058	0.336	No

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Frecuencia exploración por sector Min 4

	Control Sector1 -Min4	Control Sector2 -Min4
Media	7.528285714	1.250771429
Varianza	44.96239457	0.751667019
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.384676937	
P(T<=t) una cola	0.027209918	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.054419837	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 4		
	<i>Vehículo Sector1-Min4</i>	<i>Vehículo Sector2-Min4</i>
Media	5.429	1.931314286
Varianza	15.63003367	1.751149665
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.18633528	
P(T<=t) una cola	0.035717355	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.071434709	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración por sector Min 4		
	<i>Muscimol Sector1-Min4</i>	<i>Muscimol Sector2-Min4</i>
Media	0.303	0.4494
Varianza	0.550854	0.327234544
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-0.765609849	
P(T<=t) una cola	0.239235726	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.478471452	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Frecuencia exploración en sector uno

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Adyacentes</i>	<i>Control Agujero 0</i>
Media	4.5	8.14285714
Varianza	5.583333333	10.8095238
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-4.783586306	
P(T<=t) una cola	0.001525799	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.003051598	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Adyacentes</i>	<i>Vehículo Agujero 0</i>
Media	2.714285714	7.57142857
Varianza	1.571428571	12.952381
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-3.377557511	
P(T<=t) una cola	0.007451334	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.014902668	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Muscimol Adyacentes</i>	<i>Muscimol Agujero 0</i>
Media	0.833333333	1.66666667
Varianza	0.566666667	7.46666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-0.705696796	
P(T<=t) una cola	0.255944392	
Valor crítico de t (una cola)	2.015048373	
P(T<=t) dos colas	0.511888785	
Valor crítico de t (dos colas)	2.570581836	

Tiempo exploración en sector uno

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Adyacentes</i>	<i>Control Agujero 0</i>
Media	5.50478571	9.40242857
Varianza	13.7567677	37.6825923
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-2.41799686	
P(T<=t) una cola	0.02600234	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.05200468	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Adyacentes</i>	<i>Vehículo Agujero 0</i>
Media	3.85164286	10.8684286
Varianza	7.22422531	35.7681923
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-3.10271615	
P(T<=t) una cola	0.01052171	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.02104341	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Muscimol Adyacentes</i>	<i>Muscimol Agujero 0</i>
Media	0.932	1.5045
Varianza	0.8811106	8.3778439
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-0.47521653	
P(T<=t) una cola	0.32733334	
Valor crítico de t (una cola)	2.01504837	
P(T<=t) dos colas	0.65466669	
Valor crítico de t (dos colas)	2.57058184	

Frecuencia exploración en sector uno por minuto

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 - Min1</i>	<i>Control adyacentes- Min1</i>
Media	2.142857143	1.285714286
Varianza	1.476190476	0.404761905
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.520504151	
P(T<=t) una cola	0.022628133	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.045256265	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min1</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min1</i>
Media	2	0.714285714
Varianza	2.666666667	0.404761905
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.121320344	
P(T<=t) una cola	0.039070375	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.078140749	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test:					
Data source: Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes – Min1					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun					
Wilcoxon Signed Rank Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1 y 1	6	0	0.250	0.000	0.500
W= 0.000 T+ = 3.000 T-= -3.000					
Z-Statistic (based on positive ranks) = 0.000					
P(est.)= 0.789 P(exact)= 1.000					
The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).					

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 – Min2</i>	<i>Control adyacentes- Min2</i>
Media	2.14285714	1.285714286
Varianza	2.80952381	1.488095238
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.26257512	
P(T<=t) una cola	0.12679647	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.25359293	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min2</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min2</i>
Media	2.57142857	0.571428571
Varianza	3.28571429	0.285714286
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.89827535	
P(T<=t) una cola	0.01369802	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.02739604	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Paired t-test:					
Data source: Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes – Min2					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun					
Wilcoxon Signed Rank Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min 2	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1 y1 min2	6	0	0.000	0.000	0.000
W= 0.000 T+ = 1.500 T- = -1.500					
Z-Statistic (based on positive ranks) = 0.000					
P(est.)= 0.637 P(exact)= 1.000					
The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).					

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 - Min3</i>	<i>Control adyacentes- Min3</i>
Media	1.85714286	1.357142857
Varianza	2.14285714	0.80952381
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.22474487	
P(T<=t) una cola	0.13328485	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.2665697	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min3</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min3</i>
Media	1.85714286	0.428571429
Varianza	1.80952381	0.119047619
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.33333333	
P(T<=t) una cola	0.00787071	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.01574141	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Paired t-test:					
Data source: Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes – Min3					
Normality Test: Failed (P < 0.050)					
Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun					
Wilcoxon Signed Rank Test					
Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min3	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1 y 1 min3	6	0	0.000	0.000	0.000
W= -1.000 T+ = 1.000 T- = -2.000					
Z-Statistic (based on positive ranks) = -0.447					
P(est.)= 1.000 P(exact)= 1.000					
The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).					

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 - Min4</i>	<i>Control adyacentes- Min4</i>
Media	2	0.571428571
Varianza	1.33333333	0.535714286
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	4.05442427	
P(T<=t) una cola	0.00334628	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.00669255	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Paired t-test:**Data source:** Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes – Min4**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
veh 0 min 4	7	0	0.000	0.000	3.250
veh -1 y 1 min4	7	0	1.000	0.625	1.375

W= 2.000 T+ = 15.000 T-= -13.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = 0.172

P(est.)= 0.931 P(exact)= 0.938

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 0.938).

Paired t-test:**Data source:** Frecuencia exploración Agujero 0 y adyacentes – Min3**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min 4	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1y1 min4	6	0	0.000	0.000	0.000

W= -1.000 T+ = 0.000 T-= -1.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = -1.000

P(est.)= 1.000 P(exact)= 1.000

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).

Tiempo exploración en sector uno por minuto

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 - Min1</i>	<i>Control adyacentes- Min1</i>
Media	2.18314286	0.90557143
Varianza	2.00370248	0.24648779
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.14607523	
P(T<=t) una cola	0.00995684	
Valor crítico de t (una cola)	1.94318028	
P(T<=t) dos colas	0.01991367	
Valor crítico de t (dos colas)	2.44691185	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min1</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min1</i>
Media	1.435142857	0.775
Varianza	2.22568781	0.779492583
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	1.387799688	
P(T<=t) una cola	0.107269991	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.214539982	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test:**Data source:** Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes – Min1**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0	6	0	0.000	0.000	0.358
musc -1 y 1	6	0	0.410	0.000	0.710

W= 2.000 T+ = 6.000 T- = -4.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = 0.365

P(est.)= 0.855 P(exact)= 0.875

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 0.875).

Paired t-test:**Data source:** Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes – Min2**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Ctrl 0 min2	7	0	3.156	1.180	6.392
Ctrl -1 y 1 min2	7	0	2.289	1.420	3.618

W= -10.000 T+ = 9.000 T-= -19.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = -0.845

P(est.)= 0.447 P(exact)= 0.469

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 0.469).

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes

	<i>Vehículo Agujero 0-Min2</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min2</i>
Media	4.272428571	0.296285714
Varianza	10.16556729	0.117292155
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3.243520873	
P(T<=t) una cola	0.008804446	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.017608892	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test:**Data source:** Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes – Min2**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min 2	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1 y1 min2	6	0	0.000	0.000	0.000

W= 1.000 T+ = 1.000 T-= 0.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = 1.000

P(est.)= 1.000 P(exact)= 1.000

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes

	<i>Control Agujero 0 - Min3</i>	<i>Control adyacentes- Min3</i>
Media	3.194571429	2.170571429
Varianza	8.385806619	1.815915286
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.993138881	
P(T<=t) una cola	0.179495103	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.358990207	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min3</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min3</i>
Media	3.629857143	0.831357143
Varianza	12.32400848	0.89765031
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2.277722975	
P(T<=t) una cola	0.031498146	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.062996292	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test:

Data source: Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes – Min3

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min3	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1 y 1 min3	6	0	0.000	0.000	0.000

W= -1.000 T+ = 1.000 T-= -2.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = -0.447

P(est.)= 1.000 P(exact)= 1.000

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Control Agujero 0 - Min4</i>	<i>Control adyacentes- Min4</i>
Media	2.646142857	2.441071429
Varianza	3.238340476	8.415996286
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0.196496185	
P(T<=t) una cola	0.425354223	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.850708445	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes		
	<i>Vehículo Agujero 0-Min4</i>	<i>Vehículo adyacentes-Min4</i>
Media	1.531	1.949
Varianza	4.985078333	4.069434333
Observaciones	7	7
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-0.32098402	
P(T<=t) una cola	0.379554266	
Valor crítico de t (una cola)	1.943180281	
P(T<=t) dos colas	0.759108533	
Valor crítico de t (dos colas)	2.446911851	

Paired t-test:**Data source:** Tiempo exploración Agujero 0 y adyacentes – Min4**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Signed Rank Test begun

Wilcoxon Signed Rank Test

Group	N	Missing	Median	25%	75%
musc 0 min 4	6	0	0.000	0.000	0.000
musc -1y1 min4	6	0	0.000	0.000	0.000

W= -1.000 T+ = 0.000 T-= -1.000

Z-Statistic (based on positive ranks) = -1.000

P(est.)= 1.000 P(exact)= 1.000

The change that occurred with the treatment is not great enough to exclude the possibility that it is due to chance (P = 1.000).

CURRICULUM VITAE

LINA FERNANDA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

Formación académica

- 2011 – En curso. Maestría en Psicología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá - Colombia.
- 2010 – Psicóloga. Universidad Nacional de Colombia.
- 2003 – Bachiller Académico. Fundación Colegio UIS.

Otros estudios y participación en eventos

- VIII Encuentro nacional y IX Seminario internacional de neurociencias. Poster: Efectos del acceso limitado a pistas visuales y ausencia de estimulación auditiva en el aprendizaje y recuperación de una tarea espacial en el laberinto de Barnes. Bogotá, Mayo 31- Junio 2, 2012
- VII Encuentro Nacional y VIII Seminario internacional de neurociencias. Poster: Efectos de la inyección sistémica de corticosterona en la recuperación a largo plazo de una tarea de reconocimiento de objetos en ratas Wistar. Ibagué, Abril 22 - 24, 2010
- Curso: “Aproximación transdisciplinaria al estudio del comportamiento exploratorio: una visión desde la biología y la psicología”. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Noviembre 9 – 12, 2009
- II Encuentro Nacional de Psicología y I Encuentro internacional de Psicología. COLPSIC – ASCOFAPSI. Medellín, Agosto 20 - 23, 2009
- IV Encuentro de ciencias del comportamiento. Poster: Diferenciación de la conducta agonal de machos y hembras del pez *Microgeophagus Ramirezi*. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Septiembre 1 – 3, 2007
- Curso: Perspectivas de la psicología contemporánea” Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Mayo 21 – 28, 2005

Experiencia Investigativa

- Tesis de Maestría en la Universidad Nacional de Colombia: 2011-2013. Efectos de la inactivación temporal del septum medial sobre la recuperación a largo plazo y la extinción de una tarea de memoria espacial en el Laberinto circular de Barnes. Investigación desarrollada bajo la supervisión de Marisol Lamprea, PhD. y financiada por la División de Investigación Sede Bogotá (DIB) de la Universidad Nacional de Colombia.
- Pasantía en neuroendocrinología comportamental en University of Texas at Austin. Tutor: Dr. Yvon Delville, Departamento de Psicología, University of Texas at Austin, Texas, Estados Unidos. Septiembre – Diciembre 2013.
- Auxiliar de investigación: Participación del neuropéptido CRF (Corticotrophin Release Factor) en la modulación de los efectos del estrés sobre la memoria en tareas de aprendizaje espacial y de temor condicionado. Investigación desarrollada bajo la dirección de Marisol Lamprea, PhD. y financiada por la División de Investigación Sede Bogotá (DIB) de la Universidad Nacional de Colombia. Junio 2012 – Junio 2013.
- Pasantía en farmacología del comportamiento en Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Agosto – Octubre 2012.
- Estudiante Auxiliar de Investigación: Efectos de la inyección sistémica de corticosterona en la recuperación a corto y largo plazo de una tarea de reconocimiento de objetos en ratas Wistar. Investigación desarrollada bajo la dirección de Marisol Lamprea, PhD., y financiada por la División de Investigación Sede Bogotá (DIB) de la Universidad Nacional de Colombia. Junio – Diciembre 2010.

Experiencia Docente y Profesional

- 2012. Becaria docente en las asignaturas Métodos de investigación en psicología experimental y Construcción del conocimiento psicológico I. Departamento de Psicología – Universidad Nacional de Colombia.

- 2011. Becaria docente en la asignatura Proceso psicológico básico: Aprendizaje. Departamento de Psicología – Universidad Nacional de Colombia

Publicaciones

González-Martínez L., Lamprea, M., Múnera, A. (2012) Efectos del acceso limitado a pistas visuales y ausencia de estimulación auditiva en el aprendizaje y recuperación de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes. Memorias del VIII encuentro nacional y IX seminario internacional de neurociencias. Cienc. Salud,10 (1), 91-158. ISSN 1692-7273.

González-Martínez, L.F., Lamprea, M. (2011) El nivel de iluminación durante el entrenamiento afecta la recuperación de una tarea de memoria espacial en el laberinto de Barnes. Laberinto, Boletín del Laboratorio de aprendizaje y comportamiento animal, 11 (2), 6-11.

ISSN 1657-9097.

Bibliografía

- Abel, T., & Lattal, K. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 1, 180–187.
- Aguilera, G. (2011). HPA axis responsiveness to stress: Implications for health aging. *Experimental Gerontology*, 46, 90-95.
- Akirav, I. & Maroun, M. (2007). The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plasticity*. 1-11.
- Amemiya, S., Yanagita, S., Suzuki, S., Kubota, N., Motoki, C., Otsuka, T., Nishijima, T., Kita, I. (2010). Differential effects of background noise of various intensities on neuronal activation associated with arousal and stress response in a maze task. *Physiology & Behavior*, 99, 521–528.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. & O'keefe, J. (2007). *The hippocampus book*. Oxford University press. New York.
- Andó, R., Bíró, J., Csölle, J., Ledent, C. & Sperlág, B. (2012). The inhibitory action of exo- and endocannabinoids on [3H]GABA release are mediated by both CB 1 and CB 2 receptors in the mouse hippocampus. *Neurochemistry International*, 60, 145–152.
- Anselme, P. (2008). Abnormal patterns of displacement activities: A review and reinterpretation. *Behavioural Processes*, 79, 48–58.
- Alreja, M., Wu, M., Liu, W., Atkins, J., Leranth, C., & Shanabrough, M. (2000). Muscarinic tone sustains impuls flow in the septohippocampal GABA but not Cholinergic pathway: implications for learning and memory. *The Journal of Neuroscience*, 20(21), 8103-8110.
- Babb, S., Crystal, J. (2006). Episodic-like memory in therRat. *Current Biology*, 16, 1317–1321.
- Barnes C. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93, 74-104.

-
- Barnes, C. (1988). Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends in Neurosciences*, *11*(4), 163–169.
- Beck, C., & Loh, E. (1990). Reduced behavioral variability in the extinction. Effects of chronic treatment with benzodiazepine, diazepam or with ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*, *100*(3), 323-7.
- Belanoff, J., Gross, K., Yager, A., & Schatzberg, A. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of Psychiatric Research*, *35*, 127–145.
- Best, P., White, A., & Minai, A. (2001). Spatial processing in the brain: the activity of hippocampal place cells. *Ann Rev. Neurosci*, *24*, 459–86.
- Bonini, J.S., da Silva, WC., Bevilaqua, L.R.M., Medina, J. H., Izquierdo, I. & Cammarota, M. (2007). On the participation of hippocampal pkc in acquisition, consolidation and reconsolidation of spatial memory. *Neuroscience* *147*, 37–45.
- Bouton, M. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, *52*, 976-986.
- Bouton, M. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learn. Mem.*, *11*, 485-494.
- Bouton, M., Westbrook, R.F., Corcoran, K.A. & Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: behavioral and biological mechanisms. *BIOL PSYCHIATRY*, *60*, 352–360.
- Broni, J., Decker, M., Gamboa, L., Izquierdo, I., & McGaugh, J. (1990). Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. *Brain Research*, *522*, 227-234.
- Burow, A., Day, H. & Campeau, S. (2005). A detailed characterization of loud noise stress: intensity analysis of hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis and brain activation. *Brain Research*, *1062*, 63 – 73.
- Buzsáki, G & Moser, E. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature neuroscience*, *16*(2), 130-138.
- Cai, L., Gibbs, R. & Johnson, D. (2012.) Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum. *Neuroscience Letters*, *506*, 261–265.

- Cammarota, M., Barros, D., Vianna, M., Bevilaqua, L., Coitinho, A., Szapiro, G., Izquierdo, L., Medina, J., & Izquierdo, I. (2004). The transition from memory retrieval to extinction. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 76(3), 573-582.
- Campeau, S., Watson S.J. (1997). Neuroendocrine and Behavioral Responses and Brain Pattern of c-fos Induction Associated with Audiogenic Stress. *Journal of Neuroendocrinology*, 9, 577-588.
- Cárdenas, D. (2009). Efectos de la inyección sistémica de corticosterona sobre la extinción de un aprendizaje espacial en el laberinto de Barnes. Tesis de pregrado no publicada, Universidad Nacional De Colombia, Bogotá.
- Carrillo-Mora, P., Giordano, M., Santamaría, A. (2009). Spatial memory: theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research* 203,151-164.
- Chrobak, J.J., Stackman, R.W. & Walsh, T.J. (1989). Intraseptal administration of muscimol produces dose-dependant memory impairment in the rat. *Beh. Neural. Biol*, 52, 357-369.
- Carlson, N. (2007). *Fisiología de la conducta* (8ª Ed). España: Pearson.
- Costa, R., Tamascia, M., Nogueira, M., Casarini, D. & Marcondes, F., (2012). Handling of adolescent rats improves learning and memory and decreases anxiety. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 51(5), 548-553.
- Degroot, A., Kashluba, S. & Treit, D. (2001). Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 69, 391-399.
- Degroot, A., & Treit, D. (2003). Septal gabaergic and hippocampal cholinergic systems interact in the modulation of anxiety. *Neuroscience*, 117, 493-501.
- Dragoi, G., Carpi, D., Recce, M., Csicsvari, J., & Buzsáki, G. (1999). Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *The Journal of Neuroscience*, 19(14), 6191-6199.
- Domjan, M. (1999). *Principios de aprendizaje y conducta* (4ª Ed.). Mexico: Thomson .
- Domjan, M. (2010). *Principles of learning and behavior* (6th Edition). Cengage/Wadsworth.
- Edeline, J., Hars, B., Hennevin, E., & Cotillon, N. (2002). Muscimol diffusion after intracerebral microinjections: a reevaluation based on electrophysiological and

- autoradiographic quantifications. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 100–124.
- Gabriele, A., & Packard, M. (2006). Evidence of a role for multiple memory systems in behavioral extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85, 289–299.
- Gao, B., Hornung, J-P. & Fritschy, J-M (1995). Identification of distinct GABAA-receptor subtypes in cholinergic and Parvalbumin- positive neurons of the rat and marmoset medial septum – diagonal band complex. *Neuroscience*, 65(1), 101-117.
- Garelick, M., & Storm, D. (2005). The relationship between memory retrieval and memory extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 9091 – 9092.
- Gärtner, K., Büttner, D., Döhler, K., Friedel, R., Lindena, J. & Trautschold, I. (1980). Stress response of rats to handling and experimental procedures. *Lab Anim* , 14, 267-274.
- Gasparini, L., Govoni, S., y Battaini, F (1998). A review of neurobiological bases of memory. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 6, 225-234.
- Gold, P. (2003). Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 194–210.
- Gray, J., & McNaughton, N. (2000.) *The Neuropsychology of Anxiety. An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System* (2nd Edition). Oxford University Press, New York, United States.
- Greenstein, B., Greenstein, A. (2000). *Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology*. Thieme Stuttgart. New York.
- Griffiths, D., Dickinson, A., & Clayton, N. S. (1999). Episodic memory: What can animals remember about their past? *Trends in Cognitive Science*, 3, 74–80.
- Hasselmo, M., Hay, J., Ilyn, M. & Gorchetchnikov, A. (2002). Neuromodulation, theta rhythm and rat spatial navigation. *Neural Networks*, 15, 689–707.
- Hasselmo, M.E. & Stern, C.E., Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time, *NeuroImage* (2013), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.022](http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.022). (IN PRESS).

- Harrison, F., Hosseini, A., & McDonald, M. (2009). Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behavioural Brain Research*, *198*(1), 247-251.
- Harrison, F., Reiserer, R., Tomarken, A., & McDonald, M. (2006). Spatial and nonspatial escape strategies in the Barnes maze. *Learning and memory*, *13*, 809-819.
- Helfferrich, F. & Palkovits, M. (2003). Acute audiogenic stress-induced activation of CRH neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and catecholaminergic neurons in the medulla oblongata. *Brain Research*, *975*, 1–9.
- Huang, Z., Wang, H., Rao X., Zhong, G., Hu, W. & Sheng, G. (2011). Different effects of scopolamine on the retrieval of spatial memory and fear memory. *Behavioural Brain Research*, *221*, 604–609.
- Huston, J., de Souza Silva, M., Komorowski, M., Schulz, D. & Topic, B. (2013). Animal models of extinction-induced depression: Loss of reward and its consequences. *Neurosci. Biobehav. Rev.*(2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.016>.
- Izquierdo, I., Bevilaqua, L., Rossato, J., Bonini, J., Medina, J & Cammarota, M. (2006). Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *TRENDS in Neurosciences* , *29*(9), 496-505.
- Izquierdo, A., Wellman, C & Holmes, A. (2006). Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice. *The Journal of Neuroscience*, *26*(21), 5733–5738.
- Jozsa, R., Olah, A., Cornélissen, G., Csernus, V., Otsuka, K., Zeman, M., Nagy, G., Kaszaki, J., Stebelova, K., Csokas, N., Pan, W., Herold, M., Bakkenc, E., & Halberg, F. (2005). Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine chronomes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *59*(1), 109–116.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. (Eds.). (2000). *Principles of Neural Science* (4^a Ed.) USA: MGrav-Hill.
- Khakpai, F., Nasehi, M., Haeri-Rohani, A., Eidi, A. & Zarrindast, M. (2013). Septo-Hippocampo-Septal Loop and Memory Formation. *Basic and Clinical Neuroscience*, *4*(1), 5-23.
- Kessels, R., de Haan , E., Kappelle, L. & Postma, A. (2001). Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*, *35*, 295–303.

- Krebs-Kraft, D., Wheeler, M., & Parent, M. (2001.) The memory-impairing effects of septal GABA receptor activation involve GABAergic septo-hippocampal projection neurons. *Learning and memory*, *14*, 833-841.
- Lamprea, M. (2003). Efeitos da Inativação Reversível de Estruturas Límbicas no comportamento de Ratos Submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado Usando um Paradigma Teste-reteste. Dissertação de Doutorado, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área de Psicobiologia, Brasil.
- Lamprea M.R., Cardenas, F.P., Silveira, R., Walsh, T.J. & Morato, S. (2003). Effects of septal cholinergic lesion on rat exploratory behavior in an open-field. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *36*, 233-238.
- Lamprea, M., Garcia, M. & Morato, S. (2010). Effects of reversible inactivation of the medial septum on rat exploratory behavior in the elevated plus-maze using a test-retest paradigm. *Behavioural Brain Research*, *210*, 67-73.
- Lattal, M., Honarvar, S. & Abel, T. (2004). Effects of post-session injections of anisomycin on the extinction of a spatial preference and on the acquisition of a spatial reversal preference. *Behavioural Brain Research*, *153*, 327-339.
- Lattal, K., Mullen, M. & Abel, T. (2003). Extinction, Renewal, and Spontaneous Recovery of a Spatial Preference in the Water Maze. *Behavioral Neuroscience*, *117*, 1017-1028.
- Lattal, M., Radulovic, J. & Lukowiak, K. (2006.) Extinction: Does it or doesn't it? The requirement of altered gene activity and new protein synthesis. *Psychiatry*, *60*, 344-351.
- Lecourtier, L., Pereira de Vasconcelos, A., Cosquer, B. & Cassel, J-C. (2010.) Combined lesions of GABAergic and cholinergic septal neurons increase locomotor activity and potentiate the locomotor response to amphetamine. *Behavioural Brain Research*, *213*, 175-182.
- Leslie, J., Shaw, D., McCabe, C., Reynolds, D. & Dawson, G. (2004.) Effects of drugs that potentiate GABA on extinction of positively-reinforced operant behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*, 229-238.
- Lovibond, P. (2004.) Cognitive Processes in Extinction. *Learn. Mem.*, *11*, 495-500.

- Malisch, J., Breuner, C., Gomes, F., Chappel, M., & Garland, T. (2008). Circadian pattern of total and free corticosterone concentrations, corticosteroid-binding globulin, and physical activity in mice selectively bred for high voluntary wheel-running behavior. *General and Comparative Endocrinology*, *156*(2), 210–217.
- Maren, S. (2011). Seeking a Spotless Mind: Extinction, Deconsolidation, and Erasure of Fear Memory. *Neuron*, *70*, 830-845.
- Majchrzak, M., & Di Scala, G. (2000). GABA and Muscimol as Reversible Inactivation Tools in Learning and Memory. *NEURALPLASTICITY*, *7*, NOS. 1-2.
- Marighetto, A., Yee, B. K., Rawlins, J.N.P. (1998). The effects of cytotoxic entorhinal lesions and electrolytic medial septal lesions on the acquisition and retention of a spatial working memory task. *Exp Brain Res*, *119*, 517-528.
- Mason, M. (1983.) The Neurochemistry and Pharmacology of Extinction Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *7*, 325—347.
- McCabe, C., Shaw, D., Atack, J., Street, L., Wafford, K., Dawson, G., Reynolds, D. & Leslie, J. (2004). Subtype-selective GABAergic drugs facilitate extinction of mouse operant behaviour. *Neuropharmacology*, *46*, 171–178.
- McEown, K. & Treit, D. (2010). Inactivation of the dorsal or ventral hippocampus with muscimol differentially affects fear and memory. *Brain research*, *1353*, 145-151.
- McFarland, D.J. (2007.) The role of attention in the disinhibition of displacement activities. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *18*(1), 19-30.
- McGaugh, J. (2000). Memory- a Century of Consolidation. *Science*, *287*, 248-251.
- McGaugh, J. & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *TIPS*, *21*, 208-210.
- Meijer, M.K., Lemmens, A.G., van Zutphen, L.F.M. & Baumans, V. (2005). Urinary corticosterone levels in mice in response to intraperitoneal injections with saline. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, *8*, 279-283.
- Michelot, D. & Melendez-Howell, L., (2003). Amanita muscaria: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycol. Res.* *107*(2), 131–146.
- Mitchell, S., Rawlins, J., Steward, O. & Olton, D.O (1982). Medial septal area lesions disrupt θ rhythm and cholinergic staining in medial entorhinal cortex and produce impaired radial arm maze behavior in rats. *The Journal of Neuroscience*, *2*(3), 292-302.

- Mizumori S.J.Y., Perez G.M., Alvarado M.C., Barnes C.A. & McNaughton B.L. (1990). Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res*, 528, 12–20.
- Moor, Y., DeBoer, P. & Westerink, B. (1998). GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 359, 119–126.
- Morris, R. (1981). Spatial Localization Does Not Require the Presence of Local Cues. *Learning and motivation*, 12, 239-260.
- Morris, R., Inglis, J., Ainge, J., Olverman, H., Tulloch, J., Dudai, Y. & Kelly. P. (2006). Memory reconsolidation: sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron* 50, 479–489.
- Mrad de Osorio, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *REVISTA COLOMBIANA DE BIOÉTICA*, 1 (1), 163-183.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *TRENDS in Neurosciences*, 26(2), 65-72.
- Nagahara, A. & McGaugh, J. (1992). Muscimol infused into the medial septal area impairs long-term memory but not short-term memory in inhibitory avoidance, water maze place learning and rewarded alternation tasks. *Brain Research*, 591, 54-61.
- Neuringer, A., Kornell, N. & Olufs, M. (2001). Stability and variability in extinction. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 27, 79–94.
- O'keefe, J. & J. Dostrovsky. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34, 171-175.
- O'Leary, T.P. & Brown, R.E. (2013). Optimization of apparatus design and behavioral measures for the assessment of visuo-spatial learning and memory of mice on the Barnes maze. *Learn. Memory*, 20, 85-96.
- Olton, D., & Samuelson, R. (1976). Remembrance of Places Passed: Spatial Memory in Rats. *Journal of Experimental Psychology:Animal Behavior Processes*, 2(2), 97-114.

- Olton, D., Walker, J.A & Gage, F. (1978). Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Research*, 139, 295-308.
- Olvera-Cortés, E., Cervantes, M., & González-Burgos, I (2002). Place-learning, but not cue-learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *Brain Research Bulletin*, 58(3), 261–270.
- Orzeł-Gryglewska, J., Ku'smierczak, M. & Jurkowlaniec, E. (2010). Involvement of GABAergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the regulation of hippocampal theta rhythm. *Brain Research Bulletin*, 83, 310-320.
- Parent, M. & Gold, P. (1997). Intra-septal infusions of glucose potentiate inhibitory avoidance deficits when co-infused with the GABA agonist muscimol. *Brain Research*, 745, 317– 320.
- Partlo, L. & Sainsbury, R. (1996). Influence of Medial Septal and Entorhinal Cortex Lesions on Theta Activity Recorded from the Hippocampus and Median Raphe Nucleus. *Physiology & Behavior*, 59(4-5), 887-895.
- Pang, K., & Nocera, R. (1999). Interactions between 192-IgG Saporin and intraseptal cholinergic and GABAergic drugs: role of cholinergic medial septal neurons in spatial working memory. *Behavioral Neuroscience*, 113(2), 265-275.
- Paxinos, G. (2004). *The Rat Nervous System* (3^a Ed) USA: Elsevier Academic Press.
- Paxinos, G. & Watson, C. (2007). *The Rat Brain in stereotaxic coordinates* (6th Ed.) Elsevier.
- Pedreira, M.E. & Maldonado, H. (2003). Protein Synthesis Subverts Reconsolidation or Extinction Depending on Reminder Duration. *Neuron*, 38, 863–869.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. & Briley, M. (1985). Validation of open" closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167.
- Pignatelli, M., Beyeler, A. & Leinekugel, X. (2010). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *Journal of Physiology*, 106, 81–92.
- Pratt, J. (1992). The neuroanatomical basis of anxiety. *Pharmac. Ther.*, 55, 149-181.
- Quirk, G & Mueller, D. (2008) Neural Mechanisms of Extinction Learning and Retrieval. *Neuropsychopharmacology REVIEWS*, 33, 56–72
- Ramirez, D, Buzzetti, R., Savage, L. (2005). The role of the GABA_A agonist muscimol on memory performance: Reward contingencies determine the nature of the deficit. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84, 184–191.

- Rashidy-Pour, A., Motamedi, F., & Motahed-Larijani, M. (1996). Effects of reversible inactivations of the medial septal area on reference and working memory versions of the Morris water maze. *Brain Research*, 709, 131-140.
- Roesler, R., Luft, R., Oliveira, S.H.S., Farias, C.B., Almeida, V.R., Quevedo, J., Dal Pizzol, F., Schröder, N., Izquierdo, I. & Schwartzmann, G. (2006). Molecular mechanisms mediating gastrin-releasing peptide receptor modulation of memory consolidation in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 51, 350-357.
- Roland, J. & Savage, L. (2009). Blocking GABA-A receptors in the Medial Septum Enhances Hippocampal Acetylcholine Release and Behavior in a Rat Model of Diencephalic Amnesia. *Pharmacol Biochem Behav*, 92(3), 480–487.
- Rossato, J., Bevilacqua, L., Medina, J., Izquierdo, I & Cammarota M. (2006). Retrieval induces hippocampal-dependent reconsolidation of spatial memory. *Learning and memory*, 13, 431-440.
- Roosendaal, B. (2002.) Stress and Memory: Opposing Effects of Glucocorticoids on Memory Consolidation and Memory Retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 578–595.
- Salehi, B., Cordero, M.I. & Sandi, C. (2010). Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. *Learn. Mem.*, 17, 522-530.
- Sandi, C & Pinelo-Nava, M. T. (2007). Stress and Memory: Behavioral Effects and Neurobiological Mechanisms. *Neural Plasticity*, 1-20.
- Sandi, C., Venero, C., & Cordero, M. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados: Implicaciones en el daño cerebral y el envejecimiento*. España: Ariel, S.A.
- Sandi, C., Woodson, J.C., Haynes, V.F., Park, C.R., Touyarot, K., Lopez-Fernandez, M.A., Venero, C. & Diamond, D.M. (2005). Acute stress-induced impairment of spatial memory is associated with decreased expression of neural cell adhesion molecule in the hippocampus and prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 57(8), 856-64.
- Sara, S. (2007). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learn. Mem*, 7, 73-84.
- Schwabe, L. & Wolf, O. (2011). Stress increases behavioral resistance to extinction. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1287—1293.

- Semba, K. (2000). Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behavioural Brain Research*, 115, 117–141.
- Stowell, J. R., Berntson, G.G. & Sarter, M (2000). Attenuation of the bidirectional effects of chlordiazepoxide and FG 7142 on conditioned response suppression and associated cardiovascular reactivity by loss of cortical cholinergic inputs. *Psychopharmacology*, 150, 141–149.
- Tolman, E. (1948). Cognitive maps in rats and men. *The psychological review*, 55(4), 189-208.
- Toumane, A., Durkin, T., Marighetto, A., Galey, D. & Jaffard, R. (1988). Differential hippocampal and cortical cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice. *Behavioural Brain Research*, 30, 225-234.
- Torres, A. (2006.) Efectos del estrés agudo por restricción motora sobre la recuperación y la extinción de una tarea espacial en ratas. Tesis de pregrado no publicada, Universidad Nacional De Colombia, Bogotá.
- Treit, N. & Menard, J. (2000). The ventral hippocampus and the lateral septum work in tandem to regulate rats' open-arm exploration in the elevated plus-maze. *Physiology & Behavior* 101, 141–152.
- Treit, D. & Pesold, C. (1990). Septal Lesions Inhibit Fear Reactions in Two Animal Models Of Anxiolytic Drug Action. *Physiology & Behavior*, 47, 365-371.
- Troncoso, J., Lamprea, M., Cuestas, D., & Múnera, A (2010). El estrés agudo interfiere con la evocación y promueve la extinción de la memoria espacial en el laberinto de Barnes. *Acta biológica Colombiana*, 15(1), 207-222.
- Tulving, E (1993). What is episodic memory? *Current Directions in Psychology Science*, 2(3), 67-70.
- Van der Zee, E.A. & Luiten, P.G.M (1994). Cholinergic and GABAergic neurons in the rat medial septum express muscarinic acetylcholine receptors. *Brain Research*, 652, 263-272.
- Vargas, V. (2009). Efectos de la inhibición de la síntesis de proteínas de novo sobre la extinción de un aprendizaje espacial en el laberinto de Barnes. Tesis de Maestría en Psicología. Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá.

- Vargas-López, V., Lamprea, M., Múnera, A. (2011.) Characterizing spatial extinction in an abbreviated version of the Barnes maze. *Behavioural Processes*, 86, 30–38.
- Vicens, P., Redolat, R. & Carrasco, M (2003) Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. *Psicothema*, 15(4) 539-544.
- Wang, Xiao-Jing (2002). Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J Neurophysiol* 87, 889–900.
- Weidemann, G. (2005). Savings and recovery after extinction of a classically conditioned response in the rabbit. Tesis Doctoral. University of New South Wale.
- Williams, J. H., Gray, J.A., Sinden, J., Buckland., C. & Rawlins, J.N.P (1990). Effects of GABAergic drugs, fornixotomy, hippocampectomy and septal lesions on the extinction of a discrete-trial fixed ratio 5 lever-press response. *Behavioural Brain Research*, 41, 129-150.
- Wu, M., Newton, S., Atkins, J., Xu, C., Duman, R & Alreja, M. (2003). Acetylcholinesterase inhibitors activate septohippocampal GABAergic neurons via muscarinic but not nicotinic receptors. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 307(2), 535–543.
- Wu, M., Shanabrough, M., Leranth, C., & Alreja, M. (2000). Cholinergic excitation of septohippocampal GABA but not Cholinergic neurons: implications for learning and memory. *The Journal of Neuroscience*, 20(10), 3900-3908.
- Zareian, P., Vahid Karimi, M. & Dorneyani, G. (2011). The comparison of the effects of acute swimming stress on plasma corticosterone and leptin concentration in male and female rats. *Acta Medica Iranica*, 49(5), 284-287.