

DEPENDENCIA DE LOS SISTEMAS DE MEMORIA AL CICLO LUZ-OSCURIDAD EN LA EXPRESIÓN DE ESTRATEGIAS ADAPTATIVAS.

SEGUNDA PARTE

Pavel E. Rueda-Orozco*, Corinne J. Montes-Rodríguez*, Edgar Soria-Gómez*, Andrea Herrera-Solís*, Khalil Guzmán*, Aldebarán Prospéro-García*, Alejandra E. Ruiz-Contreras*, Oscar Prospéro-García*

SUMMARY

In the first part of this work we reviewed the hippocampus and striatum anatomy and function in the context of the memory systems. In this second part we describe the anatomic and physiologic basis of the memory systems represented by the amygdala and prefrontal cortex (PFC) and their participation in the expression of strategies for the solution of specific problems. Amygdaloid formation is divided in three principal regions, the basolateral nucleus, the superficial nucleus, and the centromedial nucleus. Amygdala is highly connected with several regions of the brain including hippocampus, striatum and PFC. Amygdala has been implicated in the processing, storing and retrieval of emotional information.

Another function proposed for the amygdala is to modulate the activity of structures such as the hippocampus, the striatum and the cerebral cortex. The participation of the amygdala has been shown in different tasks such as the Morris water maze, the radial maze, the passive avoidance task, and the freezing behavior among others. In some of these studies it has been shown that the activation of the amygdala enhances the acquisition of the task. When the amygdala is activated pharmacologically it is able to enhance the acquisition of hippocampus or striatum related tasks. In these context, the efficiency of the amygdala activation depends on the synchrony, the precise time, at which it occurs in relation to the event the subject is learning. This is, either immediately before, during or immediately after learning.

In support of this enhancing role of the amygdala, some electrophysiological studies have shown that the activation of the amygdala facilitates the development of LTP in the hippocampus while its lesion decreases it. On the other hand, it has also been shown that the amygdala activation increases c-Fos expression in both, the hippocampus and the striatum.

In summary, the amygdaloid formation has been proposed as an enhancer of learning, representing the emotional component of the response to the environment.

PFC is the other structure involved in the generation of strategies. It has been related with the correct functioning of higher functions such as memory, attention, emotion, anticipation and planning. It has been called the central executor for its fundamental role as a coordinator of past, present information and future

performance. It is been proposed as responsible for the so called working memory, that allows to put together different kinds of information at the same time, giving the chance of comparing, selecting and generating a goal-oriented behavior.

Working memory has been studied with many different techniques, however electrophysiological experiments have shown interesting aspects of its functioning. Recording cells from the PFC of monkeys, Goldman-Rakic showed that these cells remain firing in a short period of time when visual information should be retained to be used in ulterior comparison task. This cell activity suggests that these neurons would be responsible for the maintenance of information in our "mind" a short period of time. These results have been replicated in humans by using real time imaging techniques as fMRI and PET. Again, during the periods of retention of the information, the activity on prefrontal areas increase until such information is used.

Besides working memory, anticipation is another important function regulated by the PFC. Several studies have shown that the activity of prefrontal cortex increases before the performance, it seems like the prefrontal cortex predicts the actions in the environment and readily generates a strategy to efficiently act in response.

PFC is connected reciprocally with the hippocampus, the striatum and the amygdala, the relation between these structures is under heavy investigation. Regarding the hippocampus, some interaction has been observed, and it has been proposed an interaction between these structures for the long term consolidation of memory. As for the striatum, the relationship with PFC has been studied preferentially with the ventral striatum or nucleus accumbens with respect to reinforcement of behavior. We understand poorly the relationship with the dorsal striatum.

The relation between amygdala and PFC, on the other hand, has been studied in relation to the expectancy of the reinforcement. This is defined as the representation in the mind of the reinforcement and the association of that representation with the conditions under which it was delivered. In simple words, this is a way to explain how is that a subject prefers a specific reinforcer over another. It has been shown that lesions of the basolateral amygdala as well as PFC interfere with the expectancy of reinforcement. The function of the amygdala in this case is to provide the emotional component related to the presence of the reinforcement.

*Grupo de Neurociencias, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, México.

Correspondencia: Dr. Oscar Prospéro-García. Depto. de Fisiología, Fac. de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-250, 04510, México, DF. Tel: (55) 5623 2509, Fax: (55) 5623 2395, E-mail: opg@servidor.unam.mx

An extensive literature has addressed the question of circadian variations in the release of neurotransmitters. For example, the diurnal variations in the release of acetylcholine in the hippocampus and PFC. The binding for acetylcholine, serotonin and norepinephrine to glutamatergic hippocampal cells is different depending on the light-dark cycle, suggesting that the modulation of the hippocampus by these neurotransmitters is different depending on the presence or absence of light.

In this review, we have devoted special interest to the influence of the light dark cycle on these mnemonic systems and on goal-oriented behaviors. We analyze selected papers from the available literature on circadian rhythms and memory, emphasizing the hippocampus role. We believe that the study of this relationship (brain/light-dark cycle) could be a useful tool to understand how the environment influences behavior.

On this topic, there's evidence that the learning of a task may be different depending on the part of the day when it was learned. For example, it has been shown in humans that when subjects are submitted to explicit or implicit task the performance is different depending on the hour of the day, being better during the light for the explicit memory and better during the dark for the implicit memory. Studies in rats trained in fear conditioning tasks, showed that subjects learn the task easily when they are trained during the light phase of the cycle and the learned behavior showed a higher resistance to extinction.

Conclusion. When a subject is confronted with a specific problem, he/she can find the solution by using different strategies. The expression of one of those strategies depends on the interaction of the different memory systems, these systems process and storage different kinds of information, and this information is useful to generate and exhibit a given strategy. The memory systems are constantly under the influence of the environment, one critical component of this environment is the light-dark cycle, which apparently is modulating the activity of these structures. As a result of the influence of the light-dark cycle on these structures, the behavior of the subject would be modulated as well. All these interaction just for the sake of adaptation, survival, and reproduction in this rotating and translating world.

Key words: Strategy, hippocampus, striatum, amygdala, prefrontal cortex, light-dark cycle.

RESUMEN

En la primera parte de esta revisión nos encargamos de revisar al hipocampo y al estriado en el contexto de los sistemas de memoria. En esta parte revisaremos las bases anatómicas y fisiológicas de los sistemas de memoria representados por la amígdala y la corteza prefrontal así como su participación en la expresión de estrategias para la solución de problemas específicos (estrategias adaptativas). En este apartado haremos hincapié en las funciones básicas que se le atribuyen a estas estructuras, su participación en la expresión de estrategias adaptativas y la influencia que ejercen sobre otros sistemas de memoria como el hipocampo y el estriado. Aquí revisamos el papel de la amígdala como modulador del hipocampo y el estriado. También revisamos los conceptos de memoria de trabajo y anticipación como las principales funciones de la corteza prefrontal o neocorteza y su relación con los otros sistemas de memoria. Finalmente revisamos la bibliografía disponible acerca de los ritmos circadianos y su relación con la memoria. Haremos énfasis en la función del hipocampo. Nosotros creemos

que estudiar las relaciones mencionadas puede ser una herramienta útil para comprender cómo es que el medio ambiente influencia la conducta.

Conclusiones. Cuando un sujeto es sometido a un problema determinado, éste puede solucionarlo con diferentes estrategias. La génesis y expresión de las estrategias depende de la interacción de diferentes estructuras cerebrales, entre ellas las estructuras relacionadas con los procesos de memoria. Los diferentes sistemas de memoria procesan y almacenan diferentes tipos de información. Esta información es el sustento que utiliza el cerebro, probablemente la corteza prefrontal, para la generación de las estrategias adaptativas. Por otro lado existe información que sugiere que el ciclo luz-oscuridad modula la actividad de las diferentes estructuras mencionadas. Esto implicaría que la conducta, la forma como un sujeto se adapta a su medio, estaría a su vez matizada por el ciclo luz-oscuridad.

Palabras clave: Estrategia, hipocampo, estriado, amígdala, corteza prefrontal, ciclo luz-oscuridad.

SISTEMA AMIGDALINO

Generalidades

La amígdala es uno de los núcleos pertenecientes al sistema límbico. Es una de las estructuras relacionadas con la modulación de la expresión de las emociones. Su participación en los procesos de aprendizaje y memoria está relacionada al manejo de información emocional. Se ha propuesto como un facilitador de la actividad de otras estructuras relacionadas con la memoria como el hipocampo y el núcleo estriado y que se activa en situaciones de estrés (39, 42, 43, 44).

Anatómicamente, en la rata, la amígdala es una estructura con forma de almendra que se encuentra en la profundidad del lóbulo temporal. Está dividida en tres regiones principales: el grupo baso-lateral o profundo, que incluye el núcleo lateral, el núcleo basal y el núcleo accesorio basal. El grupo superficial o amígdala cercana a la corteza, que incluye los núcleos corticales y el núcleo lateral del tracto olfativo. Y por último el grupo centro-medial compuesto por los núcleos central y medial (fig. 1).

La amígdala está interconectada con diversas estructuras corticales y subcorticales. Recibe proyecciones sensoriales gustativas, táctiles, olfativas, visuales, auditivas y viscerales. Recibe proyecciones de toda la corteza cerebral, del tálamo, del hipotálamo y de la corteza perirrinal. Está importantemente conectada con el puente y la médula espinal. Además recibe proyecciones de estructuras relacionadas con la memoria como el hipocampo y el estriado (55).

La corteza prefrontal representa el principal aporte de información hacia la amígdala por parte de la corteza cerebral. Los núcleos de la base también envían proyecciones hacia la amígdala y éstas llegan principal-

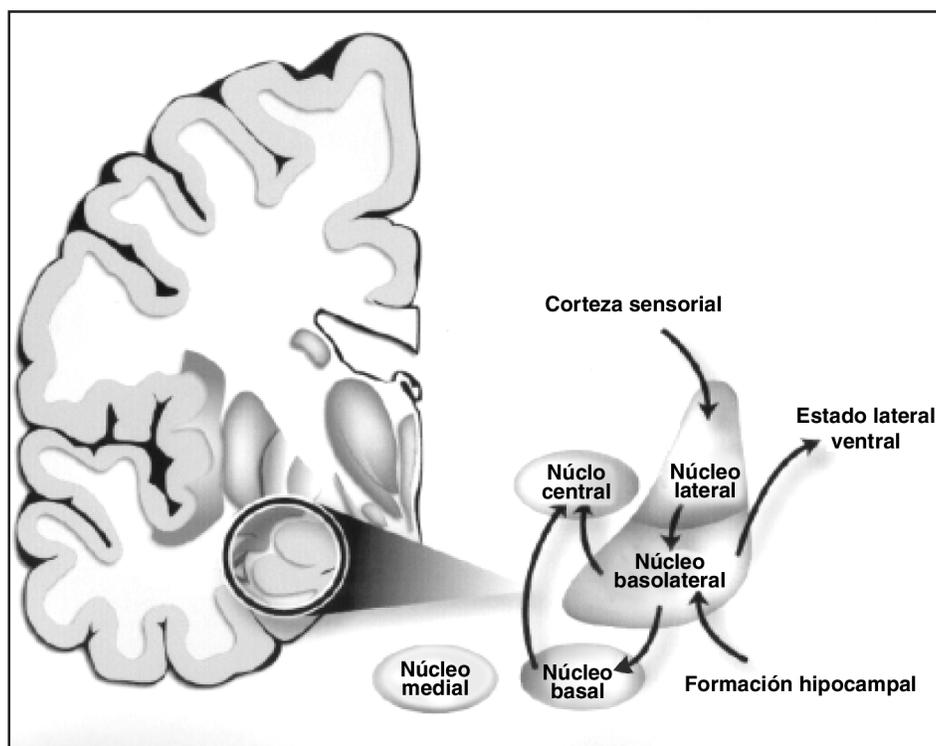


Fig. 1. Amígdala. Muestra la localización de la amígdala en el cerebro humano, sus principales núcleos y la forma en que se encuentran interconectados.

mente a la región baso-lateral amigdalina. Las proyecciones entre la amígdala y el hipocampo son recíprocas y el hipocampo proyecta principalmente hacia la región baso-lateral.

Las vías de salida de la amígdala, al igual que las vías de entrada, son abundantes y proyectan principalmente hacia la corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, puente y médula espinal. Además, y de especial interés para esta revisión, desde la región baso-lateral proyecta hacia la corteza cerebral, principalmente al área órbitofrontal, al núcleo *accumbens*, al núcleo estriado y al lóbulo temporal medial donde se incluye el hipocampo.

Función en la memoria: grabación de las estrategias en piedra

La región amigdalina más estudiada en relación a los procesos de memoria es la amígdala baso-lateral. La principal evidencia de que la amígdala interviene en la modulación de la memoria proviene de los estudios de condicionamiento clásico, específicamente el condicionamiento de respuestas de miedo (53). En este tipo de tareas, los sujetos asocian la presencia de un estímulo neutro, por ejemplo un estímulo auditivo o visual con un estímulo aversivo, como un choque eléctrico. La respuesta que se produce en este caso se conoce como conducta de congelamiento y consiste en una ausencia de movimiento excepto por los movi-

mientos de la respiración. Esta respuesta generalmente va acompañada por un aumento en la tasa respiratoria y una aceleración del ritmo cardíaco. Se ha propuesto que la amígdala matiza y fortalece la consolidación de recuerdos con un componente emocional (38).

Una aproximación al estudio de las funciones de la amígdala, es observar su participación en combinación con otros sistemas de memoria, como el sistema hipocampal o el estriado. Al respecto, existen numerosos trabajos que muestran la interacción entre estos sistemas (36, 43).

Se ha podido mostrar la participación del núcleo baso-lateral de la amígdala en el aprendizaje de diferentes tareas como el laberinto acuático de Morris (53), la prevención pasiva (21, 22), el laberinto radial (1, 34, 35, 48), el condicionamiento del miedo (29, 30, 61) entre otras. En algunos de estos trabajos se ha mostrado que la activación de este núcleo facilita la adquisición permanente del estímulo.

Un aspecto importante del funcionamiento amigdalino es el momento en el que participa dentro del proceso del aprendizaje. Para que la activación de la amígdala tenga un efecto en la conducta es necesario que su activación se presente temporalmente cercana al aprendizaje de una tarea (37, 39, 44). Se ha mostrado que la activación de la amígdala potencia el aprendizaje de una tarea de memoria, sólo cuando esta activación se produce justo antes, durante o inmediatamente des-

pués de la presentación de la prueba. Si la activación de la amígdala se produce mucho tiempo antes o después de la prueba no tendrá efecto alguno sobre ésta (37).

De hecho, desde la década de 1900 Yerkes y Dodson sustentaron un principio al cual se le conoce como ley o principio de Yerkes y Dodson (63), en el cual establecen que la eficiencia de la ejecución depende importantemente del estrés en el que se encuentre el sujeto. Sustentan que tanto un bajo como un alto nivel de estrés inducen una pobre ejecución. Niveles intermedios o moderados de estrés optimizan la ejecución. El estrés, mediado en parte por la amígdala, nos ayuda a grabar nuestras estrategias en piedra.

Se ha observado que la amígdala no es la responsable de almacenar la información que potencia con su activación. En estudios donde la amígdala es inactivada o lesionada posteriormente a los entrenamientos en distintas tareas, no se observa algún efecto sobre la evocación (42, 45). Esto muestra que la amígdala participa únicamente en el establecimiento de los recuerdos, en el momento en que la información es almacenada; sin embargo, no participa en la recuperación de la misma. Una vez que la información ha pasado al almacén de largo plazo, la amígdala ya no es necesaria.

Experimentos electrofisiológicos muestran que la activación de la amígdala facilita el establecimiento de potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo, mientras que las lesiones la disminuyen (28). La PLP es un paradigma de estimulación eléctrica que se ha estudiado como la base electrofisiológica de la memoria. Por otro lado, también se ha observado que la estimulación amigdalina produce un incremento en la expresión de c-FOS en el hipocampo y en el núcleo estriado (43). La c-FOS es una proteína codificada por un gen de expresión temprana que se ha utilizado como marcador de actividad celular. Es decir, a mayor actividad celular mayor expresión de c-FOS. Estos datos muestran que la activación de la amígdala afecta directamente la activación del hipocampo y del estriado.

El grupo de James McGaugh (42), utilizando el laberinto acuático de Morris, ha mostrado que en una tarea en donde una “solución hipocampal” o una “solución estriatal” pueden presentarse, la activación de la amígdala puede facilitar de manera inespecífica el almacenamiento de una u otra solución, independientemente de que las demandas del medio faciliten la expresión de una u otra estrategia.

En el contexto de los sistemas de memoria, la amígdala es la encargada de sensar la respuesta autonómica ante el estrés. Transforma esta respuesta autonómica en estimulación sobre las estructuras como el hipocampo y el estriado. Esta estimulación se ve reflejada en un aumento en la excitabilidad neuronal y por lo tanto en una facilitación de la actividad de estas estruc-

turas y del almacenamiento de la información que éstas procesan. Esta facilitación es dependiente del tiempo, del momento en el aprendizaje en el que la amígdala se active.

En resumen, la evidencia existente apunta a que la amígdala juega un importante papel como facilitador de los procesos de memoria. Este elemento es, por su interacción con el medio ambiente, una parte importante de la comunicación entre el medio interno con las demandas del medio externo. Si el medio demanda atención porque está retando al sujeto con estresores de gran magnitud, entonces este sistema amigdalino se activa y proporciona una respuesta que permite un nivel de activación mayor en las estructuras que inerva, facilitando el almacenamiento de la información.

Por otro lado, existen numerosos e importantes trabajos que muestran a la amígdala como la estructura indispensable para el almacenamiento de información aversiva como en el caso del condicionamiento del miedo (31, 32).

CORTEZA PREFRONTAL

La corteza frontal se encuentra hacia la parte rostral de la cisura central, y se le responsabiliza de la generación de conductas orientadas a un objetivo, a cuyo refinamiento le estamos llamando estrategias (14). De acuerdo con la bibliografía científica la corteza prefrontal o neocorteza es fundamental para el correcto funcionamiento de procesos cognitivos superiores como la memoria, la atención o las emociones (17, 19, 20). Sin embargo, y como hemos observado a lo largo de esta revisión, estas funciones están altamente relacionadas con otras estructuras como el hipocampo, el núcleo estriado y la amígdala. Se ha propuesto que la corteza frontal funciona como el “ejecutor central”. Esto es, un coordinador de la información, tanto de la nueva, la que está ocurriendo en el preciso instante (la entrada sensorial), como de la ya existente, proporcionada por la memoria almacenada en el hipocampo y el estriado. Como hemos enfatizado al principio de esta revisión, la memoria de trabajo, dependiente de la CPF, genera un modelo temporal dinámico del problema, que permite el acomodo de la información proveniente de la entrada sensorial. Si el modelo creado es eficiente, entonces la entrada sensorial es bien interpretada y la conducta-orientada-a-objetivo es exitosa. Con la repetición del problema, el modelo se recrea, pero ahora con el conocimiento de la solución, por lo que ocurre una re-consolidación que refina la conducta y genera la estrategia.

Se le han atribuido dos funciones fundamentales a la corteza frontal, la memoria de trabajo y la planeación

a futuro. Ambas actividades nos llevan a la toma de decisiones. En esta sección revisaremos los experimentos que fundamentan dichas funciones.

Generalidades

La corteza prefrontal se encuentra dividida en tres grandes partes: la orbital, la medial y la dorsolateral. Se encuentra conectada con el tallo cerebral, el tálamo, los núcleos de la base y el sistema límbico. Sus tres regiones principales se encuentran interconectadas directamente y a través del tálamo. Por su parte, las cortezas orbital y medial se encuentran conectadas con el hipotálamo y otras estructuras límbicas, como la amígdala. La región lateral manda proyecciones hacia los núcleos de la base, la corteza occipital, temporal y parietal (fig. 2).

De acuerdo a los sitios con los que están conectadas estas tres regiones podemos inferir parte de su función. Por ejemplo, la corteza orbital está importante-mente relacionada con el sistema límbico y por lo tanto con el control de las emociones. Por otro lado, las conexiones recíprocas entre la región dorsolateral y el hipocampo son de gran importancia para procesos como el aprendizaje y la memoria. Por su parte, las proyecciones hacia el núcleo estriado y los ganglios de la base son importantes para el control motor y el aprendizaje de hábitos o secuencias de movimientos. Función en la memoria: *¿Quo Vadis, Domine?*

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo se refiere al mantenimiento temporal de la información en nuestra “mente”. Se ha propuesto que existe un sistema específico que mantiene y almacena información en el corto plazo (2, 3). Es decir, el mantenimiento de la información en un estado “disponible” para la solución de un problema específico en una circunstancia específica.

Los estudios clásicos al respecto provienen de la década de 1980 cuando el grupo de Patricia Goldman-Rakic mostró que las células de la corteza prefrontal de monos se mantenía disparando en el lapso transcurrido entre la desaparición, por un período breve, de un estímulo visual (una figura geométrica), y su reaparición entre otras figuras, para su reconocimiento (16). Mientras los sujetos realizaban este tipo de tareas, la actividad cerebral estaba siendo monitoreada. De esta forma pudo observarse que durante los periodos en que los sujetos debían mantener la información, las células de la corteza dorsolateral prefrontal aumentaban su tasa de disparo. Estas observaciones han sugerido que el aumento de la frecuencia de disparo de las neuronas es un indicador de que esta región cerebral está “manteniendo” en la memoria información física del estímulo. Es decir, la memoria de la información ofrecida por la entrada sensorial está siendo mantenida dentro de un contexto generado por la memoria del sujeto, para generar una conducta-orientada-a-objetivo.

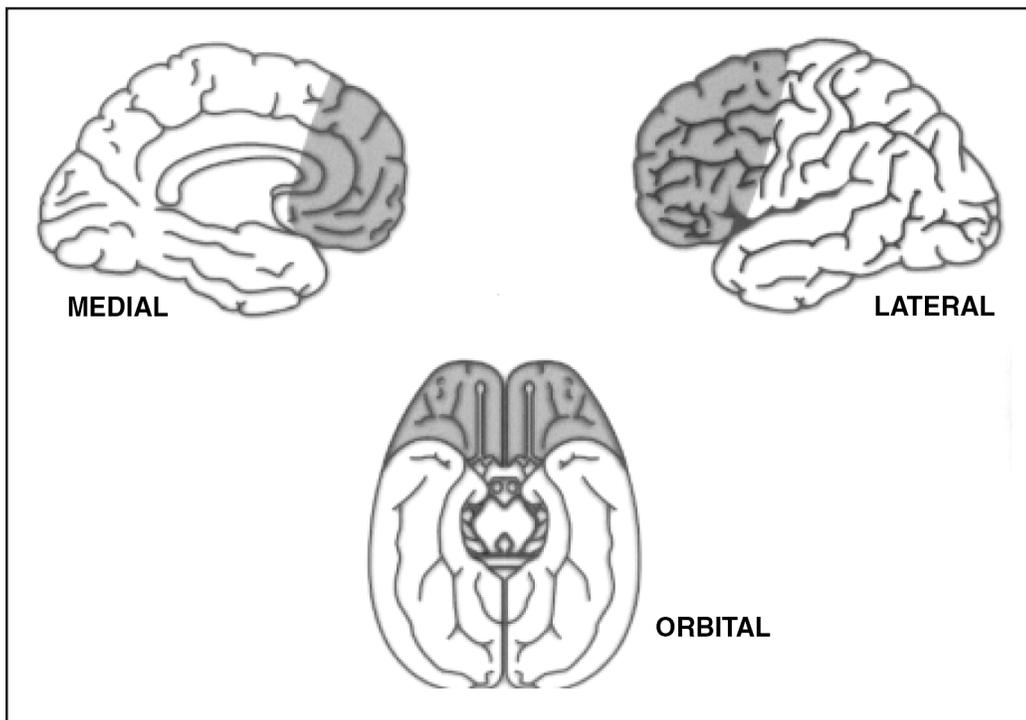


Fig. 2. Corteza prefrontal. En oscuro se muestra la localización de las tres principales regiones de la corteza prefrontal en el cerebro de humano.

Los trabajos realizados en humanos sugieren procesos similares, medidos a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética funcional (fMRI) o la tomografía por emisión de positrones (PET) (46). En estos estudios se pide a los sujetos que realicen tareas similares a la antes descrita para los monos y se mide su actividad cerebral en los periodos de retención, y aunque los datos no concuerdan al 100% con los de los primates no humanos, se discute que estas diferencias podrían deberse a las limitaciones de las técnicas de medición, esto es, que las técnicas de imagen no permiten la detallada resolución que se obtienen por las técnicas electrofisiológicas.

A pesar de las limitaciones de algunas de las técnicas de medición, los estudios electrofisiológicos (10) y los de imágenes (12) han mostrado que la corteza prefrontal es la encargada de mantener la información presente por periodos cortos de tiempo. Existe además otro tipo de evidencias que podrían contradecir estos resultados, como el hecho de que en algunos estudios se ha documentado que otras regiones como la corteza parietal presentan este mismo tipo de activación. Sin embargo, se ha mostrado también que en tareas en donde el mantenimiento de la información es necesario, las lesiones de la corteza parietal no tienen efectos, mientras que las lesiones en la corteza prefrontal sí (9).

Anticipación

La anticipación es otra de las funciones atribuidas a la corteza prefrontal. En diferentes estudios, se ha podido observar que la actividad de la corteza prefrontal aumenta su nivel de disparo momentos antes de realizar una acción (18, 47, 49). Es decir, parecería que la corteza prefrontal se adelantara a la acción o indicara la forma en que se va a responder.

Algunos de los estudios más importantes son los realizados por el grupo de Joaquín Fuster (49) y por Pochon y col. (47). En estos estudios, se presentaron pruebas a humanos y a macacos en las que las respuestas podían anticiparse o no. Ambos grupos han obtenido resultados similares. Es decir, algunas neuronas en las regiones correspondientes al área 46 presentaron una activación sostenida solamente cuando los sujetos podían preparar su respuesta.

Interacción con otros sistemas de memoria

Corteza prefrontal – hipocampo. Los primeros informes sobre las conexiones entre estas estructuras datan de la década de 1970. Por ejemplo, se ha mostrado que el *subiculum* proyecta a las diversas partes de la corteza prefrontal (52). También se han documentado conexio-

nes recíprocas entre el *subiculum* y la corteza prefrontal dorsolateral (23). Barbas y Blatt (4) han informado, por su parte, que no sólo el *subiculum* sino también la región CA1 del hipocampo proyecta a las regiones orbital y medial de la corteza prefrontal.

Además de la evidencia anatómica también existe un amplio acervo bibliográfico que describe, con evidencias electrofisiológicas, las interacciones entre el hipocampo y la corteza prefrontal (24, 60). En estos trabajos se plantea la hipótesis de una interacción entre el hipocampo y la corteza prefrontal para la consolidación de la memoria (7, 59).

Corteza prefrontal – estriado. Hay proyecciones desde la corteza prefrontal hacia la región dorso lateral del estriado que, como ya hemos comprobado, es importante para las asociaciones E-R, el aprendizaje de procedimientos y habilidades, y algunas tareas de discriminación. Sin embargo no existen muchos trabajos que se ocupen de la relación entre estas dos regiones para el control del aprendizaje y la memoria.

La evidencia experimental se ha enfocado principalmente en la interacción entre la corteza prefrontal y el estriado ventral o núcleo *accumbens* y su función en la regulación del reforzamiento de la conducta (27, 58).

Corteza prefrontal – amígdala. Como ya hemos mencionado, la amígdala interviene en aportar el componente emocional a la conducta. En este apartado tomaremos otra de las funciones propuestas para la amígdala, la expectativa del reforzador. Esta se define como la representación que un sujeto hace respecto a un reforzador y la asociación de esa representación con las condiciones en las que fue reforzado. En términos más simples, sería determinar el grado en que un sujeto prefiere un reforzador a otro. Este efecto puede medirse de diferentes formas, pero una muy adecuada fue la que propuso Rescorla, y básicamente consiste en poner a competir dos reforzadores y después someterlos a un programa de extinción. De esta forma, el que mostrara una mayor resistencia a la extinción sería considerado como el reforzador con mayor expectativa. Este efecto se conoce como devaluación del reforzador. Se ha mostrado que las lesiones en el núcleo basolateral de la amígdala así como las de la corteza prefrontal orbital interfieren con la devaluación del reforzador (26).

Se ha propuesto que la función de la amígdala en este tipo de tareas es la de codificar o aportar el componente emocional a las claves que anteceden al reforzador, mientras que la corteza orbitofrontal utiliza esta información para seleccionar la estrategia adecuada (57).

Como podemos observar, la red neuronal, el ensamblaje de sistemas que regulan nuestro aprendizaje,

el almacén de los recuerdos y la evocación de los mismos son algo muy amplio y complejo. Esta exquisita organización del cerebro y su enorme capacidad para generar estrategias, no tienen ningún sentido si no las ponemos en su contexto, es decir, la expresión de la estrategia adecuada ante las demandas de un medio ambiente cambiante y por lo mismo predecible sólo con un conocimiento detallado del aspecto del mundo al que queremos adaptarnos. Por ello, una actividad del cerebro igualmente fascinante que las reseñadas hasta ahora es la de elegir una estrategia dependiendo de la hora del día.

LOS SISTEMAS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA Y EL CICLO DE LUZ-OSCURIDAD

En las secciones anteriores hemos intentado resumir la forma en que funcionan los diferentes sistemas de memoria, hemos tratado de mostrar que participan diferencialmente en el procesamiento de la información. En condiciones normales, estos sistemas interactúan para producir una conducta específica; sin embargo, esta interacción aún no es del todo clara. En esta sección mostraremos evidencia de la influencia que ejerce el medio ambiente en el funcionamiento global del cerebro y de cómo podría ser un factor que influyera en la forma en que estos sistemas interactúan entre sí.

El medio ambiente determina de forma muy importante varios de los aspectos de nuestra vida. Por ejemplo, se ha mostrado que la interacción entre el medio ambiente y el cerebro es fundamental en el correcto desarrollo de la vía visual en etapas tempranas (56). En esta sección pondremos énfasis en uno de los componentes del medio ambiente, el ciclo luz-oscuridad, revisaremos las evidencias que demuestran que los cerebros de diversos mamíferos funcionan de distinta manera a lo largo del día y que estas diferencias se reflejan en la conducta.

En 1975 Folkard (15) mostró que sujetos humanos entrenados en una tarea específica cambiaban su modo de resolver el problema sin afectar el resultado final, en formas dependientes del ciclo luz-oscuridad. En este estudio se sugiere que los sujetos varían la estrategia con la que resuelven un problema en una forma dependiente del ciclo luz-oscuridad. Esta fue una de las primeras aproximaciones al problema.

Más adelante, Boulos y col. (5), mostraron que la conducta de palanqueo en ratas sometidas a un paradigma de autoestimulación eléctrica está sujeta a un ritmo circádico. Después, Yanovski y col. (62), demostraron que el ritmo que se presenta en esta tarea no depende de la percepción del reforzador, es decir, los

mecanismos para los ritmos circadianos modulan la conducta de acercamiento a un reforzador en un animal que lo percibe de la misma forma.

Los dos ejemplos anteriores mostraron que a pesar de que la expresión de la conducta guiada hacia un objetivo estuviera sujeta a variaciones diurnas, aquello que motivaba la conducta permanecía intacto a través del ciclo luz-oscuridad. En su estudio, Folkard (15) muestra que los sujetos, a pesar de aproximarse con una estrategia diferente a la solución del problema, siguen resolviéndolo eficientemente. Por otro lado, Yanovski (62) muestra que pese a que la conducta varíe, el reforzador produce el mismo efecto recompensante a cualquier hora del día.

Los estudios anteriores sugieren que diferentes regiones cerebrales son afectadas diferencialmente por las variaciones diurnas. Es decir, el hecho de que la conducta varíe, mientras el valor subjetivo que se da al reforzador no cambie, podría indicar que los mecanismos efectores de la conducta están sujetos a las variaciones del medio ambiente, mientras que los objetivos específicos para los que se despliegan las diferentes conductas permanecen sin cambios.

Estudios electrofisiológicos han buscado encontrar una relación entre la actividad neuronal de zonas específicas como el hipocampo y el ciclo luz-oscuridad. Por ejemplo, algunos grupos han medido la excitabilidad de diferentes regiones del hipocampo de ratas (8, 25) y ratones (50). En estos trabajos se mostró que la espiga poblacional y los potenciales postsinápticos excitadores tienen una dependencia del ciclo luz-oscuridad. También se han valorado otros indicadores de la actividad diferencial dependiente del ciclo luz-oscuridad en estructuras como la corteza prefrontal o el núcleo estriado. Por ejemplo, Brunel y Montigny (6), realizaron un experimento en el que midieron el pegado de GABA, acetilcolina, serotonina y norepinefrina en células glutamatérgicas hipocámpales en diferentes puntos del ciclo luz-oscuridad. En este estudio se demostró que existía una variación diurna para el pegado de todos los neurotransmisores mencionados exceptuando el GABA, lo que sugiere que la existencia de receptores membranales específicos a los neurotransmisores varía a lo largo del día. Adicionalmente sugiere que la expresión de los genes que los codifican varía también, quizá en estrecha dependencia de la presencia de luz solar.

Por otro lado se ha podido demostrar que la liberación de acetilcolina en el hipocampo (41) y en la corteza prefrontal (40) de ratas muestra variaciones diurnas. La acetilcolina que se libera tanto en el hipocampo como en la corteza prefrontal proviene principalmente del cerebro basal anterior. Su función en estas estructuras es modular la excitabilidad de las células

principales que en ambos casos son glutamatérgicas. Estos resultados sugieren que la modulación por actividad colinérgica en estas estructuras es dependiente del ciclo luz-oscuridad. Por lo tanto, la conducta que, como hemos visto, es generada por estas estructuras, consecuentemente tiene que verse afectada diferencialmente.

Además de los estudios electrofisiológicos y bioquímicos, recientemente se han realizado estudios conductuales. Se ha mostrado, que en el laberinto acuático de Morris, la adquisición de una tarea dependiente del hipocampo no es afectada por la disrupción de los ciclos, sin embargo la recuperación de la tarea sí (13). Ralph y col. (51) muestran resultados similares. En su estudio, la retención de una tarea de preferencia de lugar depende de la fase del ciclo en la que los sujetos fueron entrenados. Esto es, cuando se requería que los sujetos recuperaran la información en la fase del ciclo en la que no habían sido entrenados, mostraban problemas en la ejecución.

En otro estudio, se observó el efecto del ciclo en ratones entrenados en una tarea de condicionamiento de miedo. Los resultados indicaron que los sujetos adquirirían la tarea con mayor facilidad cuando eran entrenados durante la fase de luz y la conducta mostraba una mayor resistencia a la extinción (11).

Recientemente en un estudio en humanos, se pidió a los sujetos que resolvieran tareas de memoria explícita e implícita en dos puntos del ciclo luz-oscuridad. Lo más destacado del estudio es que los sujetos mostraban un mejor desempeño para la tarea explícita en una hora del día y para la memoria implícita en la hora contraria (33). Estos investigadores sugieren que los mecanismos para la recuperación de la memoria explícita e implícita se encuentran sujetos a “agendas circádicas” distintas.

Estos resultados concuerdan con los de nuestro propio grupo, en los que sometimos a ratas a una tarea de orientación espacial en la que podíamos valorar dos tipos diferentes de estrategias para resolver la prueba (54). En este trabajo mostramos que los sujetos entrenados durante la fase de luz resuelven la prueba mediante una estrategia espacial (relacionada principalmente con el hipocampo) mientras que los sujetos entrenados durante la fase de oscuridad resuelven la tarea con una estrategia serial (relacionada principalmente con el estriado).

Hemos mostrado diferentes estudios en los que distintos componentes de los mecanismos que generan la conducta se ven afectados por el ciclo luz-oscuridad. También hemos mostrado cómo la ejecución de tareas de aprendizaje está sujeta a esta agenda. Los últimos estudios revisados sugieren que diferentes regiones cerebrales podrían estar sujetas a diferentes “relojes” y, por lo tanto, el balance en la interacción para

producir una conducta sería diferente a lo largo del ciclo. El balance en la participación de las diferentes estructuras estaría sujeto a las condiciones del medio.

Aún no sabemos exactamente cómo es que los diferentes sistemas de memoria interactúan para producir un tipo de conducta determinado. Sin embargo, hasta ahora podemos identificar que éstos se encuentran relacionados con el procesamiento y el almacenamiento de diferentes características de la estimulación que llega todo el tiempo. También podemos decir que su ausencia o mal funcionamiento impide la expresión de ciertos componentes de la conducta pero no produce la ausencia total de la misma.

Por otro lado, tenemos bombardeados constantemente a estos sistemas de memoria por las condiciones del medio en el que se encuentran. En este sentido, el ciclo luz-oscuridad es uno de los componentes del medio ambiente más evidente una estimulación constante y además significativa para los sistemas de memoria, como lo indican algunos datos que hasta el momento hemos revisado. La elección de una estrategia depende de la interacción de los diferentes sistemas de memoria. Al parecer el medio ambiente modula selectivamente a los diferentes sistemas de memoria produciendo así un balance diferencial dependiendo de las condiciones del medio.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con el apoyo del donativo 42060 del CONACYT, otorgado a OPG. Todas las ilustraciones son obra del licenciado Benito Moreno Gómez.

REFERENCIAS

1. AMMASSARI-TEULE M, MARSANICH B: Spatial and visual discrimination learning in CD1 mice: partial analogy between the effect of lesions to the hippocampus and the amygdala. *Physiol Behav*, 60:256-71, 1996.
2. BADDELEY A: Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews*, 4:829-39, 2003.
3. BADDLEY A: Modulatory, mass-action and memory. *Q J Exp Psychol A*, 38:527-33, 1986.
4. BARBAS H, BLATT GJ: Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus*, 5: 511-33, 1995.
5. BOULOS Z, ROSENWASSER AM, TERMAN M: Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat. *Behav Brain Res*, 1:39-45, 1980.
6. BRUNEL S, MONTIGNY C: Diurnal rhythms in the responsiveness of hippocampal pyramidal neurons to serotonin, noradrenaline, gamma aminobutyric acid and acetylcholine. *Brain Res Bull*, 18:205-12, 1987.
7. BUZSAKI G: Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31: 551-570, 1989.
8. CAULLER LJ, BOULOS Z, GODDARD GV: Circadian rhythms in hippocampal responsiveness to perforant path sti-

- mulation and their relation to behavioral state. *Brain Res*, 329:117-130, 1985.
9. CHAFEE MV, GOLDMAN-RAKIC PS: Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol*, 83:1550-66, 2000.
 10. CHAFEE MV, GOLDMAN-RAKIC PS: Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol*, 79:2919-40, 1998.
 11. CHAUDHURY D, COLWELL CS: Circadian modulation of learning and memory in fear-conditioned mice. *Behav Brain Res*, 133:95-108, 2002.
 12. COURTNEY SM, PETT L, MAISOG JM, UNGERLEIDER LG, HAXABY JV: An area specialized for working memory in human frontal cortex. *Science*, 279:1347-51, 1998.
 13. DEVAN BD, GOAD EH, PETRI HL, ANTONIADIS EA, HONG NS, KO CH y cols.: Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. *Neurobiol Learning Memory*, 75:51-62, 2001.
 14. DUNCAN J, SEITZ RJ, KOLODNY J, BOR D y cols.: A neural basis for general intelligence. *Science*, 289:457-60, 2000.
 15. FOLKARD S: Diurnal variation in logical reasoning. *Br J Psychol*, 66:1-8, 1975.
 16. FUNAHASHI S, BRUCE CJ, GOLDMAN-RAKIC PS: Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 61:331-49, 1989.
 17. FUNAHASHI S: Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Res*, 39:147-65, 2001.
 18. FUSTER JM: Executive frontal functions. *Exp Brain Res*, 133:66-70, 2000.
 19. FUSTER JM: Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytology*, 31:373-85, 2002.
 20. FUSTER JM: The prefrontal cortex – An update: Time is of the essence. *Neuron*, 30:319-333, 2001.
 21. GALLAGHER M, KAPP BS, MUSTY RE, DRISCOLL PA: Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*, 198:423-5, 1977.
 22. GOLD PE, STERNBERG DB: Retrograde amnesia produced by several treatments: evidence for a common neurobiological mechanism. *Science*, 201:376-9, 1978.
 23. GOLDMAN-RAKIC PS, SELEMON LD, SCHWARTZ ML: Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 12:719-43, 1984.
 24. GRAY TS: Functional and anatomical relationships among the amygdala, basal forebrain, ventral striatum, and cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 29:877-44, 1999.
 25. HARRIS KM, TEYLER TJ: Age differences in a circadian influence on hippocampal LTP. *Brain Res*, 261:60-73, 1983.
 26. HOLLAND PC, GALLAGER M: Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol*, 14:148-155, 2004.
 27. KELLEY AE, ANDRZEJEWSKI ME, BALDWIN AE, HERNANDEZ PJ, WAYNE EP: Glutamate-mediated plasticity in corticostriatal networks. *Am NY Acad Sci*, 1003:159-68, 2003.
 28. KIM JJ, LEE HJ, HAN JS, PACKARD MG: Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci*, 21:5222-8, 2001.
 29. KIM JJ, RISON RA, FANSELOW MS: Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short-and long-term contextual fear. *Behav Neurosci*, 107:1093-8, 1993.
 30. LORENZINI CA, BUCHERELLI C, GIACHETTI, TASSONI G: Conditioned freezing (generalized motor inhibition) in several rat strains: its usefulness in assessing somato-vegetative responses to nociceptive stress. *Funct Neurol*, 5:267-71, 1990.
 31. MAREN S, QUIRK GJ: Neuronal signaling of fear memory. *Nat Rev Neurosci*, 5:844-52, 2003.
 32. MAREN S: Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *TINS*, 22:561-67, 1999.
 33. MAY CP, HASHER L, FOONG N: Implicit memory, age, and time of day. *Psychol Sci*, 16:96-100, 2005.
 34. McDONALD RJ, HONG NS: A dissociation of dorsolateral striatum and amygdala function on the same stimulus-response habit task. *Neuroscience*, 124:507-13, 2004.
 35. McDONALD RJ, WHITE NM: A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci*, 107:3-22, 1993.
 36. McGAUGH JL, McINTYRE CK, POWER AE: Amygdala modulation of memory consolidation with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem*, 8:539-552, 2002.
 37. McGAUGH JL: Memory- a century of consolidation. *Science*, 287:248-251, 2000.
 38. McGAUGH JL: The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, 27:1-28, 2004.
 39. McINTYRE CK, POWER AE, ROOZENDAAL B, McGAUGH JL: Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci*, 985:273-93, 2003.
 40. MITSUSHIMA D, YAMANOI C, KIMURA F: Restriction of environmental space attenuates locomotor activity and hippocampal acetylcholine release in male rats. *Brain Res*, 805:207-12, 1998.
 41. MIZUNO T, ARITA J, KIMURA F: Spontaneous acetylcholine release in the hippocampus exhibits a diurnal variation in both young and old rats. *Neurosci Lett*, 12:271-4, 1994.
 42. PACKARD MG, CAHILL L, McGAUGH JL: Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:8477-81, 1994.
 43. PACKARD MG, TEATHER LA: Amygdala modulation of multiple memory systems: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol Learn Mem*, 69:163-203, 1998.
 44. PARE D: Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Progress Neurobiol*, 70:409-20, 2003.
 45. PARENT MB, McGAUGH JL: Posttraining infusion of lidocaine into the amygdala basolateral complex impairs retention of inhibitory avoidance training. *Brain Res*, 661:97-103, 1994.
 46. PASSINGHAM D, SAKAI K: The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol*, 14:163-8, 2004.
 47. POCHON JB, LEVY R, POLINE JB, CROZIER S y cols.: The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 11:260-266, 2001.
 48. PRATT WE, MIZUMORI SJ: Characteristics of basolateral amygdala neuronal firing on a spatial memory task involving differential reward. *Behav Neurosci*, 112:554-70, 1998.
 49. QUINTANA J, FUSTER JM: From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cerebral Cortex*, 9:213-21, 1999.
 50. RAGHAVAN AV, HOROWITZ JM, FULLER CA: Diurnal modulation of long-term potentiation in the hamster hippocampal slice. *Brain Res*, 833:311-4, 1999.
 51. RALPH MR, KO CH, ANTONIADIS AE, SECO P y cols.: The significance of circadian phase for performance on a reward-based learning task in hamsters. *Behav Brain Res*, 136:179-84, 2002.
 52. ROSENE DL, VAN HOESEN GW: Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. *Science*, 197:317-7, 1997.
 53. RUDY JW, HUFF NC, MATUS-AMAT P: Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model. *Neurosci Biobehav Rev*, 28:675-685, 2004.

54. RUEDA P, QUIROZ-TORRES AM, MARTINEZ-VARGAS M, PROSPERO-GARCIA O: Endocannabinoid effects on memory depend on diurnal variations. 32 Annual meeting of the Society for Neuroscience, Orlando, 2002.
55. SAH P, FABER ESL, LOPEZ DE ARMENTIA M, POWER J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 83:803-34, 2003.
56. SHATZ C: The developing brain. *Scientific American*, 267:60-7, 1992.
57. SHOENBAUM G, CHIBA AA, GALLAGER M: Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning. *J Neuroscience*, 19:1876-84, 1999.
58. SHULTZ W: Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol*, 14:139-47, 2004.
59. SIROTA A, CSICSVARI J, BUHL D, BUZSAKI G: Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:2065-2069, 2003.
60. THIERRY AM, GIOANNI Y, DEGENETAIS E, GLOWINSKI J: Hippocampo-Prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10:411-419, 2000.
61. VAZDARJANOVA A, MCGAUGH JL: Basolateral amygdala is involved in modulating consolidation of memory for classical fear conditioning. *J Neurosci*, 19:6615-22, 1999.
62. YANOVSKY JA, ADLER NT, GALLISTEL CR: Does the perception of reward magnitude of self-administered electrical brain stimulation have a circadian rhythm? *Behav Neuroscience*, 6:888-93, 1986.
63. YERKES RM, DODSON JD: The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psych*, 18:459-482, 1908.