

Neurobiología y neurocomputación de los sistemas cerebrales de orientación espacial. Parte 2

Pablo Argibay

Resumen

El hipocampo es una de las áreas más modelizadas en el sistema nervioso central. Las razones son a la vez filogenéticas, funcionales y arquitectónicas. Filogenéticamente es una de las áreas cerebrales más antiguas (*arquicortex*) y que ha pasado por una fuerza importante de selección en diversas especies casi sin variaciones anatómicas. Funcionalmente está involucrado en dos aspectos de interés computacional: orientación espacial y tareas de navegación, por una parte, e intervención en la memoria episódica, por la otra. Incluso se estiman los trabajos pioneros de Marr en los que considera al hipocampo como un circuito interviniente en las formas más simples de memoria y hace una modelización de este, como los trabajos de inicio a la neurocomputación. Posteriormente se han hecho numerosos modelos. Uno de los circuitos más estudiados corresponde a las relaciones entre la corteza entorrinal medial (MEC) y la formación del hipocampo. En particular se han estudiado los mapas cognitivos espaciales relacionados con las tareas de orientación y navegación. El hipocampo posee una población de neuronas piramidales, las *place cells* (PC), que tienen la particularidad de disparar sus impulsos en determinadas localizaciones en el espacio (*place fields*). Recientemente se ha observado que la principal aferencia a las PC proviene de la MEC a través de las denominadas *grid cells* (GC). Estas células poseen un patrón de disparo que dibuja en el espacio una grilla hexagonal compuesta de triángulos equiláteros correspondientes a las zonas de disparo. Una hipótesis en boga es la de la MEC actuando como un área de integración de información sensorial que será transmitida a las PC.

MODELOS DE ATRACTORES CONTINUOS DE LAS HEAD DIRECTION CELLS (HDC)

Los modelos de atractores continuos más sencillos de modelización de representaciones espaciales provienen de los modelos de *head direction*. A diferencia de las PC, parecería que las HDC no cambian sus orientaciones preferidas en relación de unas a otras. Aun en situaciones de desorientación, las direcciones preferenciales de las HDC registradas simultáneamente permanecen en sincronización. Cuando rotan, rotan todas juntas. Los modelos de *head direction* siguen el mismo mecanismo básico de un atractor continuo unidireccional (Figs. 5 y 6).^{1,2}

MODELOS DE ATRACTORES CONTINUOS DE LAS PC

En el modelo de Samsonovich y McNaughton de 1997,⁴ las conexiones recurrentes en CA3 son preconfiguradas para proveer representaciones de atractores continuos de localización denominados cartas (*charts*). La fortaleza de las conexiones recurrentes entre dos células en una carta se fija como una función gaussiana de la proximidad de sus PC. Las PC se conectan con un sistema de integración de patrones (*path integration*, PI), aparentemente locali-

zado en ese modelo en el subículo. En este modelo, las neuronas responden a combinaciones de localización y orientación.^{5,6} Específicamente las PC se conectarían a neuronas del PI que representan localizaciones similares y las proyecciones de retorno conectan nuevamente con PC representando localizaciones ligeramente diferentes. La ganancia de estas proyecciones de retorno está modulada por información relacionada con la velocidad de movimiento de la rata. Por otra parte, el hipocampo recibe aferencias sensoriales tales que, cuando el animal se localiza en un ambiente novedoso, se forman asociaciones entre una escena sensorial y las representaciones internas de localización. El modelo se ha visto como una implementación del punto de vista clásico de O'Keefe y Nadel.⁷ Según este, la integración de patrones sería el soporte de una continuidad de corto plazo en un mapa cognitivo. El modelo de Samsonovich y McNaughton⁴ es además consistente con los experimentos que muestran que las localizaciones de los *place fields* se mantienen constantes unos con otros pero ligeramente corridos en ausencia de marcas sensoriales de anclaje y si se produce la desorientación del animal antes de cada prueba.⁸

También se han utilizado redes recurrentes para modelizar la direccionalidad de los *place fields* a través de modelos *feedforward*.^{9,10,11} En estos modelos el disparo de las PC se deriva de inputs sensoriales específicos para orientación en cada localización (*local view*) y la dinámica de la red es fuertemente dependiente de las conexiones recurrentes en

CA3. Si la exploración no está restringida y se efectúa en forma aleatoria, el aprendizaje hebbiano en las colaterales recurrentes de los modelos resulta en un atractor continuo del tipo *hard-wired* de Samsonovich y McNaughton⁴ y en una representación espacial de las PC independientemente de la orientación.

Figura 5. Atractores puntuales y lineales en sistemas neurales. **A:** un atractor puntual es un patrón de activación $a=(a_1, a_2, a_3, \dots)$, hacia el cual evolucionan otros patrones cercanos dentro de la dinámica de la red (determinado por patrones de fuerza de conexión, reglas de actualización, y otros). **B:** un conjunto de HDC pueden ser sintonizadas cada una para una dirección preferida (arriba). Si las tasas de disparo se comportan en forma ruidosa puede ser difícil establecer el valor real de la variable (medio). Las conexiones recurrentes pueden ser organizadas de tal manera que otros patrones de activación evolucionen hacia patrones en forma de protuberancia suave (*smooth bump-shaped pattern*, SBSP) (abajo). **C:** el conjunto de los SBSP de activación forman un atractor lineal, un conjunto continuo de patrones de actividad hacia el cual evolucionan otros patrones cercanos. La localización a lo largo del atractor lineal puede verse como una estimación de la variable S. Todos los patrones que finalizan en un estimado tal como S1 forman un subespacio $a(S)$ dentro del cual la intersección con la línea es un atractor puntual. Tomado y adaptado de Latham y cols., 2003.³

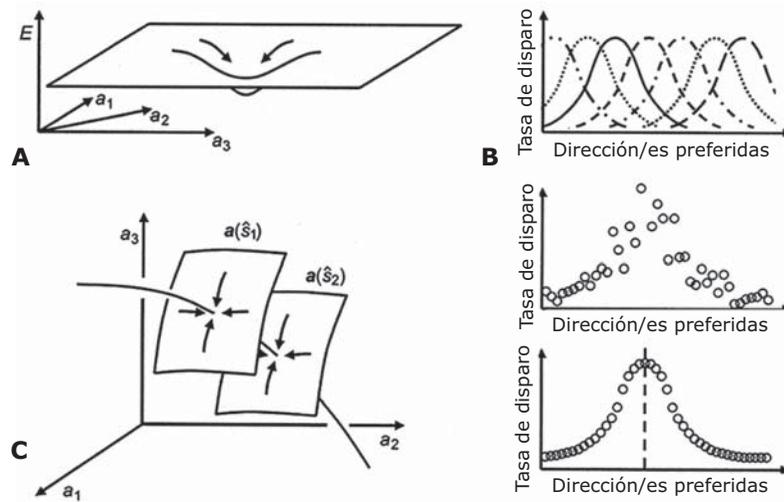
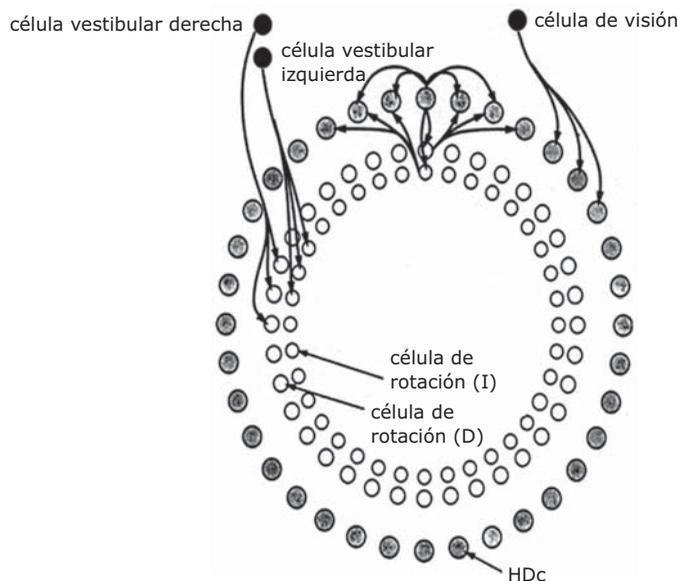


Figura 6. Modelo de HDC que muestra las conexiones laterales entre HDC formando un atractor continuo y conexiones desde células de rotación derecha o izquierda, inputs visuales y vestibulares. Tomado y modificado de Skaggs, et al., 1995.¹



En modelos de simulación de cambio ambiental,¹¹ primero se aprende una representación en un espacio y luego se expone el modelo a un segundo ambiente. Si el segundo ambiente es lo suficientemente nuevo, el patrón de inputs sensoriales es tomado como nuevo y se produce un aprendizaje modulado por la novedad. Como resultado el modelo aprende una representación PC dependiente correspondiente a un *remapping*.

Recientemente el descubrimiento de las *grid cells* (GC)¹² en la corteza entorrinal dorsomedial ha tenido profundas implicaciones en la modelización de las funciones espaciales del hipocampo. Sintetizando, podríamos decir que cada GC se dispara cuando una rata ocupa localizaciones espaciales múltiples. La representación de los disparos de esa neurona sobre el total de los recorridos resulta en un mosaico hexagonal compuesto de triángulos equiláteros en las zonas de disparo (Fig. 7).

La orientación y escala de las GC es constante en ambientes diferentes y entre neuronas cercanas. Una característica interesante es que el mosaico se amplía a medida que se registran neuronas más ventrolateralmente. Se ha sugerido que la corteza entorrinal sería el integrador de patrones independientemente de la localización del animal. También se ha pensado que este sistema podría corresponder a la modelización a través de un atractor continuo como el sugerido para CA3 por Zhang, 1996² y Samsonovich, 1997.⁴

La asociación estable de cada *grid cell* con el ambiente podría ocurrir a través de conexiones de las GC con las PC. Dado que las últimas solo tienen en general una sola localización de disparo, esta podría estar asociada con el estímulo ambiental en esa localización. Si esto fuera correcto, el disparo de las PC podría reflejar la superposición de múltiples *grids* en el *place field* correspondiente. El *remapping*, por otra parte, podría reflejar cambios en el *offset* global en estos múltiples inputs.^{13,14}

MODELIZACIÓN DEL CIRCUITO

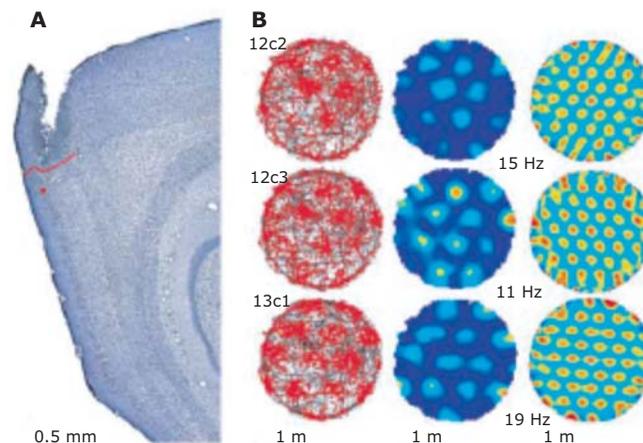
GRID CELLS-PLACE CELLS

La corteza entorrinal (EC)

Esta corteza constituye una interfaz entre el hipocampo y la corteza parahipocámpal. La EC forma una medialuna alrededor de las porciones caudales y ventrales de la formación hipocámpal, y envía y recibe proyecciones a cada una de las regiones de esa región (Fig. 8).

Los estudios anatómicos y los resultados electrofisiológicos indican una fuerte conectividad entre la MEC y el hipocampo. Las GC de la MEC son la principal aferencia hacia las PC del hipocampo y se comportan entonces como una estación de paso desde diferentes estímulos sensorio-corticales hacia el hipocampo.

Figura 7. Representación de la estructura triangular de los campos de disparo de las *grid cells*. **A:** Se observa un corte sagital de cerebro de rata teñido con la coloración de Nissl en el cual se indica la zona de registro electrofisiológico (punto rojo), en la capa II de la corteza medial entorrinal dorsal (dMEC). La línea roja indica el límite con la corteza posrinal. **B:** Se observa la representación de los campos de disparo de tres células registradas simultáneamente en el punto de la dMEC en a., durante treinta minutos de recorrido de la rata en un espacio circular y amplio (t: tetrodo correspondiente; c: célula). A la izquierda se observa la trayectoria de la rata (negro), con una superposición de las localizaciones de las espigas de disparo (rojo). En el medio se observa un mapa coloreado de las tasas de disparo (rojo: máximo; azul oscuro: cero). A la derecha se observa la autocorrelación espacial para cada mapa (azul: r1/4 21; verde: r1/4 0; rojo: r1/4 1). Tomado y adaptado de Hafkting, et al., 2005.¹²



La emergencia de los *place fields*

Dentro de la red hipocampal, las PC son células con características particulares ya mencionadas: capacidad de disparo cuando el animal está confinado exclusivamente a cierta región del ambiente, el *place field*. En ambientes abiertos se ha demostrado que los *place fields* pueden ser aproximados por una función gaussiana.^{15,16} Por otra parte se ha planteado que dado que las GC son la principal aferencia sobre el hipocampo y que las neuronas piramidales de este efectúan una suma lineal de aferencias sinápticas,^{17,18} una consecuencia natural sería que la suma de aferencias provenientes de las GC sobre las PC podría ser un modelo interesante de emergencia de los *place fields*.¹⁹

Utilizando un modelo plausible biológicamente y sustentado en experimentos electrofisiológicos y en las conexiones anatómicas entre la corteza entorrinal y el hipocampo (Fig. 9), Solstad propone un modelo en el cual los *place fields* del hipocampo emergerían como una sumatoria lineal de aferencias desde la corteza entorrinal. El modelo propuesto parece ser compatible biológicamente con la emergencia de los *place fields* en términos de lo siguiente:

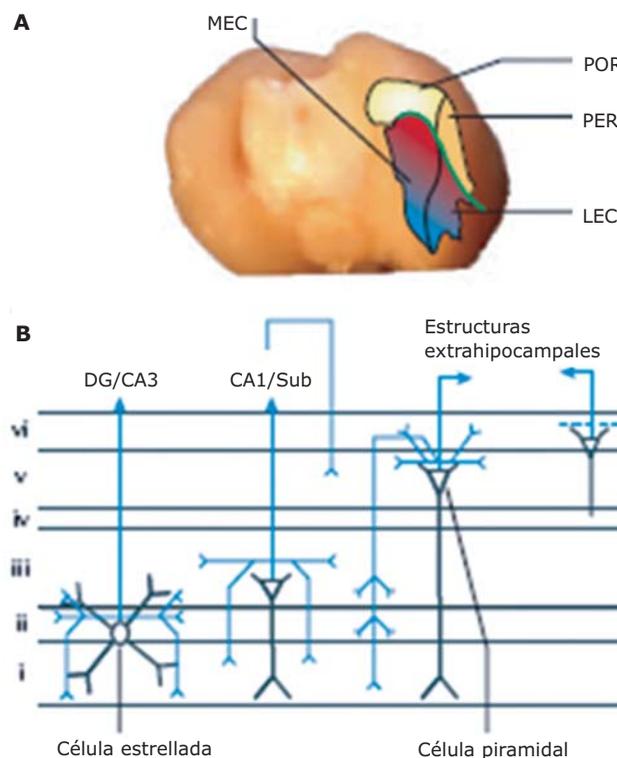
1. Las neuronas hipocampales suman aferencias sinápticas en una manera lineal.
2. Solo se requiere un pequeño número de GC en cada ambiente.
3. Las GC proveen un rango significativo de espacios y orientaciones.

Por otra parte, en un trabajo reciente se hace hincapié en la emergencia de los *place fields* como una transformación lineal de las GC maximizando el grado de densidad (*sparseness*) en el hipocampo en relación con la corteza entorrinal.²⁰ Los autores simulan una red totalmente conectada de dos capas. Las aferencias fueron 100 GC simulando la actividad de una rata sintetizada por gaussianos arreglados en una grilla hexagonal.

¿Son los *place fields* una función única de las *grid cells*?

Las neuronas piramidales del hipocampo son células altamente multimodales que reciben información de fuentes múltiples sensoriales e internas. En particular las *place cells* son capaces de localizar sus disparos (*place fields*)

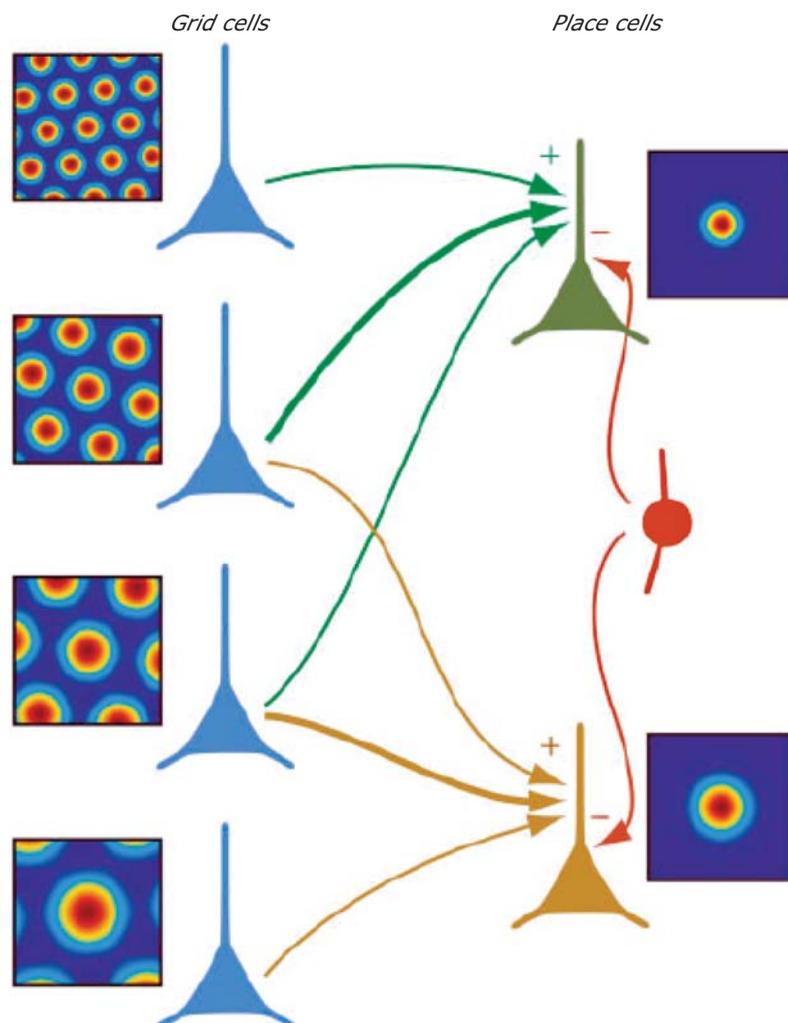
Figura 8. A: Vista ventral posterior de un cerebro de rata en la cual se observa la corteza entorrinal medial MEC ventral y medial a la fisura rinal (verde). Por arriba se sitúan las cortezas posrinal (POR) y perirrinal (PER). LEC: corteza entorrinal lateral. **B:** Circuitos internos y externos en los que participa la MEC. Las células estrelladas de la capa II de la MEC tienen colaterales axonales en las capas I y III. Los axones de las células piramidales también envían colaterales en las capas I y III. Tomado y modificado de Mc Naughton BL, et al., 2006.¹⁴



en zonas restringidas de su ambiente. Lo visto hasta aquí sugiere que el procesamiento de la información sensorial no se produce directamente en las PC sino *upstream*, en regiones productoras de las principales aferencias hacia el hipocampo. De ese procesamiento las PC extraen información contextual, angular y lineal. La integración da lugar a los *place fields* y se los ha modelizado en general como una función casi exclusiva de la información métrica (distancia y orientación), asociada con la actividad de las *grid cells* en la corteza entorrinal y de las *head direction*

cells. Sin embargo las funciones de contextualización, obviamente necesarias en las especies de mayor complejidad, no han sido modelizadas adecuadamente a pesar de que se ha sugerido que la información métrica y la contextual deben interactuar en algún sistema de la EC. Consideramos que una elucidación completa de la generación de los *place fields* requiere introducir en la modelización información procedente de todas las áreas corticales.²¹ La pregunta para contestar sería: ¿cómo y dónde interactúan las aferencias métricas y contextuales?

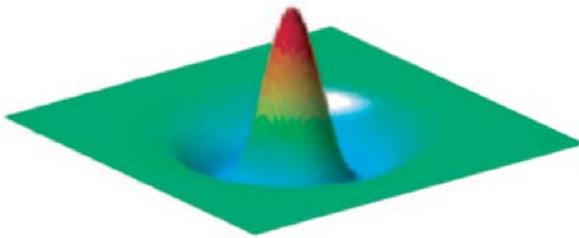
Figura 9. Circuito planteado para la modelización de la emergencia de los *place fields*. La figura representa la conectividad entre las *grid cells* de la MEC y las *place cells* del hipocampo. Las GC (azul), de acuerdo con datos electrofisiológicos se representan con un espaciado pequeño de la grilla en el polo dorsal (arriba en la figura) de la MEC y con un gran espaciado en el polo ventral (abajo en la figura). Por otra parte, las PC con un campo de disparo (*firing field*) pequeño (verde) reciben sus aferencias de GC más dorsales en relación con las PC con grandes *firing fields* (amarillo). El peso de las conexiones se representa con el grosor de las flechas conectoras. En rojo se representan las interneuronas a las cuales se les otorgará un papel inhibitorio inespecífico. El color de los mapas varía desde el azul (0 Hz) al rojo (valor pico). Tomado y modificado de Solstad, et al., 2006.¹⁹



GLOSARIO¹⁴

Atractor continuo: las redes con propiedades de atractores continuos pueden mantener un estado estable a lo largo del tiempo. Los estados pueden variar continuamente. En relación con el presente trabajo, las redes de atractores continuos se han utilizado para representar la dinámica del *head direction system* en el cual un ángulo arbitrario tiene que ser mantenido a lo largo del tiempo.

Diferencia de gaussianos o “sombrero mexicano”: si dos curvas gaussianas con varianzas diferentes son sustraídas una de la otra, el resultado es una curva que tiene un pico central con depresiones alrededor o viceversa. Dependiendo de las diferencias en las varianzas de las curvas iniciales, el resultado puede parecerse a un sombrero mexicano.



Esta descripción ha sido aplicada a, por ejemplo, las células del sistema visual con centros excitatorios y alrededores inhibitorios.

Dinámica de atractores: se refiere a las propiedades de una amplia clase de redes neuronales que tienen uno o más estados estables. Estos se hallan determinados por el peso de las conexiones recurrentes entre las unidades de la red. Dependiendo de las condiciones iniciales, la red finalizará en uno de los estados estables. Las dinámicas de atractores se han utilizado en modelos de memorias asociativas, reconocimiento de patrones y como mecanismo para explicar el mantenimiento de la memoria de trabajo.

Ritmo theta: es una actividad oscilatoria espontánea (4-12 Hz) detectada en el hipocampo de rata. El ritmo theta es producido por conjuntos de neuronas hipocámpales oscilando en sincronía. Este ritmo es coherente en fase a lo largo del hipocampo. Su amplitud varía a lo largo del eje septotemporal del hipocampo.

Tetrodos: es una sonda de cuatro canales de registro que puede ser usada para aislar trenes de espigas simultáneas desde varias neuronas dentro de una pequeña región del cerebro.

REFERENCIAS

- Skaggs WE, Knierim JJ, Kudrimoti HS, et al. A model of the neural basis of the rat's sense of direction. *Adv Neural Inf Process Syst* 1995; 7:173-80.
- Zhang K. Representation of spatial orientation by the intrinsic dynamics of the head-direction cell ensemble: a theory. *J Neurosci* 1996;16(6):2112-26.
- Latham PE, Deneve S, Pouget A. Optimal computation with attractor networks. *J Physiol Paris* 2003;97(4-6):683-94.
- Samsonovich A, McNaughton BL. Path integration and cognitive mapping in a continuous attractor neural network model. *J Neurosci* 1997;17(15):5900-20.
- Sharp PE. Multiple spatial/behavioral correlates for cells in the rat postsubiculum: multiple regression analysis and comparison to other hippocampal areas. *Cereb Cortex* 1996; 6(2):238-59.
- Cacucci F, Lever C, Wills TJ, et al. Theta-modulated place-by-direction cells in the hippocampal formation in the rat. *J Neurosci* 2004;24(38):8265-77.
- O'Keefe J, Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon Press, 1978.
- Knierim JJ, Kudrimoti HS, McNaughton BL. Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *J Neurosci* 1995;15(3 Pt 1):1648-59.
- Sharp PE. Computer simulation of hippocampal place cells. *Psychobiology* 1991; 19:103-115.
- Brunel N, Trullier O. Plasticity of directional place fields in a model of rodent CA3. *Hippocampus* 1998;8(6):651-65.
- Káli S, Dayan P. The involvement of recurrent connections in area CA3 in establishing the properties of place fields: a model. *J Neurosci* 2000;20(19):7463-77.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005;436(7052):801-6.
- O'Keefe J, Burgess N. Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. *Hippocampus* 2005;15(7):853-66.
- McNaughton BL, Battaglia FP, Jensen O, et al. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat Rev Neurosci* 2006;7 (8):663-78.
- Muller RU, Kubie JL. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J Neurosci* 1987;7(7):1951-68.
- O'Keefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature* 1996;381(6581):425-8.
- Cash S, Yuste R. Input summation by cultured pyramidal neurons is linear and position-independent. *J Neurosci* 1998;18 (1):10-5.
- Gasparini S, Magee JC. State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* 2006;26 (7): 2088-100.
- Solstad T, Moser EI, Einevoll GT. From grid cells to place cells: a mathematical model. *Hippocampus* 2006;16(12):1026-31.
- Franzius M, Sprekeler H, Wiskott L. Slowness and sparseness lead to place, head-direction, and spatial-view cells. *PLoS Comput Biol* 2007;3(8):e166.
- Jeffery KJ. Integration of the sensory inputs to place cells: what, where, why, and how? *Hippocampus* 2007;17(9):775-85.