

Neurobiología y neurocomputación de los sistemas cerebrales de orientación espacial. Parte 1

Pablo Argibay

*El espacio desempeña un papel importante en nuestras conductas. Vivimos en él, nos movemos a través de él, lo exploramos, lo defendemos.**

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.

INTRODUCCIÓN

Los roedores hembras localizan a sus crías removidas de su nido, orientándose en la oscuridad y aun en ausencia de referencias externas y cuando el nido ha sido corrido de lugar. El mismo Darwin ha reconocido que muchos animales utilizarían referencias propias para mantener una especie de navegación por estima y regresar a sus hogares. Parecería que el cerebro no solo es capaz de calcular un vector hacia su hogar, sino que tendría una especie de mapa espacial utilizando solamente una referencia inicial y a sí mismo como una referencia de movimiento (Fig. 1).¹

EL HIPOCAMPO

El hipocampo es una formación cortical filogenéticamente antigua (*arquicortex*), con una arquitectura que presenta dos características (Fig. 2):²

1. Un circuito relativamente simple y repetitivo a lo largo del hipocampo.
2. Una serie de conexiones excitatorias unidireccionales.

MAPAS ESPACIALES

Se ha supuesto que el hipocampo es parte importante de un amplio circuito neuronal relacionado con la represen-

* O'Keefe J, Nadel L. El hipocampo como un mapa cognitivo. Oxford University Press, 1978.

tación espacial y la navegación. Se ha sugerido que el hipocampo intervendría entre otras funciones en una representación neuronal del espacio físico a través de la confección de un mapa cognitivo.³ La evidencia que sustenta la hipótesis anterior se apoya en tres pilares principales:

1. Estudios de comportamiento en animales con lesiones del hipocampo (para una revisión véase Poucet, et al., 2003⁴).
2. La observación de que algunas neuronas hipocampales incrementan sus disparos cuando un animal está en una localización particular de su entorno.³
3. La modelización matemática de los circuitos.⁵

La noción de mapa cognitivo no es universalmente aceptada, pero, a pesar de la controversia,⁶ está bastante extendido (con soporte teórico y experimental) el concepto de que las *place cells* del hipocampo son capaces de realizar permanentemente un remapeo (*remapping*) en respuesta a cambios en las aferencias hacia el hipocampo tanto de origen sensorial como motivacional.⁷

LOS MODELOS FORMALES

Entre 1969 y 1971 David Marr produce tres trabajos teóricos que describen un potencial modo de operación de varios componentes de sistema nervioso central. Estos trabajos se consideran el inicio de la moderna neurociencia computacional. El de 1971⁸ provee una descripción formal de las operaciones por entonces atribuidas a los circuitos hipocampales. Marr atribuye entonces al hipocampo

funciones mnemónicas simples y adaptativas.

A partir del trabajo de Marr los modelos computacionales del hipocampo se centran en describir las siguientes funciones:

1. De orientación en el espacio.
2. Memoria asociativa.
3. Confección de redes *feedforward* que incluyen los circuitos unidireccionales del hipocampo.
4. Sistemas de redes recurrentes.

Los modelos de localización espacial son tal vez los más desarrollados debido a que se sustentan sobre una base empírica sólida apoyada en el conocimiento electrofisiológico de la región. Estos modelos cubren la representación espacial y la orientación, además de las tareas de navegación espacial observada en experimentos con roedores.

LOCALIZACIÓN ESPACIAL Y ORIENTACIÓN

La localización de un animal está codificada en la tasa de disparo de las células hipocampales denominadas *place cells* (PC). Cada PC se dispara cuando el animal está en una posición particular, *place field*.

Independientemente de la localización, el animal tiene información complementaria codificada en las *head direction cells* (HDC), localizadas en los cuerpos mamilares, el núcleo anterior del tálamo y el presubículo dorsal.¹⁰

Un tercer tipo de representación espacial está mediado por las *grid cells* (GC), localizadas en la corteza entorrinal dorsomedial.¹¹ Cada GC se dispara en un conjunto de localizaciones en una grilla.

Figura 1. Navegación vectorial de un roedor para regresar a su nido. S1-3: Vectores de diferente tamaño que representan el viaje de salida. + 1-3: Ángulos de dirección de la cabeza. La localización inicial se refiere al inicio del viaje de regreso al nido. Véase explicación adicional más adelante en el texto. (Tomado y modificado de McNaughton BL et al., 2006.¹)

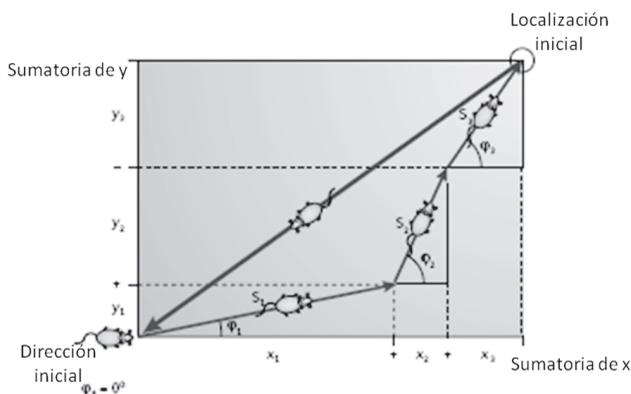


Figura 2. Esquema simplificado de la formación hipocampal. Las neuronas en la capa II de la corteza entorrinal (EC) proyectan sus axones al giro dentado (DG) y al campo CA3 a través del camino perforante (*perforant pathway*, PP). Las neuronas en la capa III de la EC proyectan sus axones al campo CA1 y al subículo (Sub) a través de los caminos alveolar y PP. Las células granulares del DG proyectan hacia CA3 a través de las fibras musgosas. Las neuronas piramidales de CA3 proyectan hacia CA1 a través de las colaterales de Shaffer. Las células piramidales de CA1 proyectan hacia Sub. Tanto CA1 como Sub proyectan hacia las capas profundas de EC. (Tomado con modificaciones de Andersen P, et al., 2007.² Por conveniencia se han eliminado CA2, presubículo y parasubículo).



** El ritmo theta es un patrón de registro encefalográfico particularmente intenso en el hipocampo y la corteza entorrinal de roedores durante tareas de aprendizaje y memoria. Parecería ser vital para la inducción de potenciación de largo término (LTP).

Una codificación adicional proviene de la relación entre el momento en que una PC dispara en relación al ritmo theta hipocampal** de ese momento.¹²

MODELOS FEEDFORWARD DE REPRESENTACIÓN DE LA LOCALIZACIÓN ESPACIAL

Modelo de Zipser:¹³ Es un modelo en el cual se modeliza el ambiente procesado por células detectoras de referencias externas haciendo *input* sobre PC. Dicho *input* es tomado como una sumatoria y su fuerza es proporcional al grado de correspondencia entre patrones almacenados y actuales. En general se aduce que dicho modelo no tiene en cuenta la distancia a la referencia y sí, aparentemente por una interpretación errónea de datos experimentales, el ángulo retinal entre dos referencias.¹⁴

Modelo de Sharp:¹⁵ Implementa un aprendizaje competitivo¹⁶ y efectúa un aprendizaje de tipo hebbiano normalizado. Como *input* toma la distancia al animal y la dirección relativa de la cabeza (Fig. 5).

Las diferentes capas de competición producen un ajuste más fino a la posición y una mayor robustez en el sentido de persistencia frente a la remoción de las señales. El modelo presenta resultados similares a los presentados en Muller y Kubie.¹⁴ Inicialmente el disparo es modulado direccionalmente y durante una exploración randomizada

en un ambiente abierto el aprendizaje competitivo lleva a que una PC determinada aprenda a responder al *input* sensorial de diferentes orientaciones produciendo un disparo no direccional.

Una modelización más o menos similar se puede ver en Blum y Abbott,¹⁶ Brunel y Trullier¹⁷ y Kali y Dayan.¹⁸

En forma experimental se varían sistemáticamente la forma y el tamaño del ambiente¹⁹, registrando las mismas PC. Los resultados además de no concordar con lo previsto por Zipser indican una dependencia de las PC en relación con los límites del ambiente. Las PC son vistas como una suma lineal de *input* sintonizadas para responder a la presencia de límites a una cierta distancia a lo largo de cierta dirección allocéntrica (independientemente de la orientación del animal y probablemente determinada en forma relativa al sistema *head-direction*).

Los hipotéticos *input* se denominan *boundary vector cells*. La modelización de este sistema ajusta el patrón de disparo de las PC a través de diferentes formas ambientales y el modelo predice el patrón de disparo en un ambiente novedoso en la forma.²⁰⁻²¹

Los modelos presentados hasta aquí no tienen en cuenta el fenómeno de *remapping* en el cual las PC cambian sus representaciones a través de la exposición a ambientes.²²⁻²⁴

El fenómeno de *remapping* puede ser parcial o acumulativo a lo largo del tiempo con la creación eventual de patrones

Figura 3. Mapa bidimensional del ambiente que una rata está explorando. Las líneas representan los caminos recorridos por la rata. En rojo se observa el recorrido *place field* que dispara a un conjunto de *place cells*; la zona del ángulo superior derecho indica esta zona. (Tomado de <http://www.gnxp.com/blog/2006/11/place-and-plasticity-two-views-on.php>)

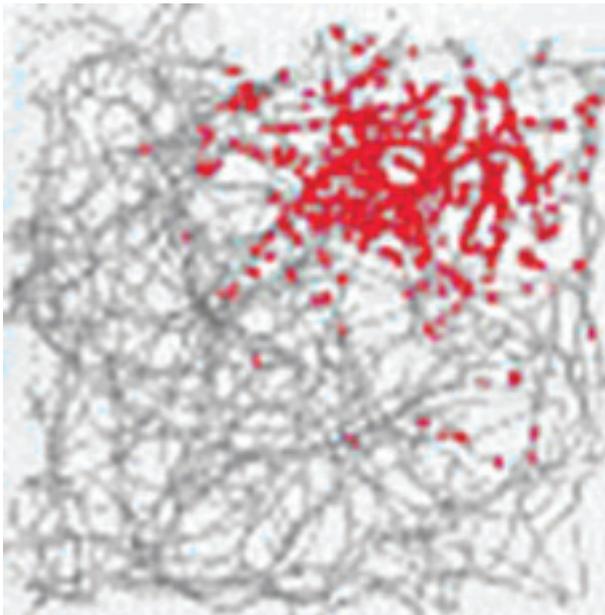
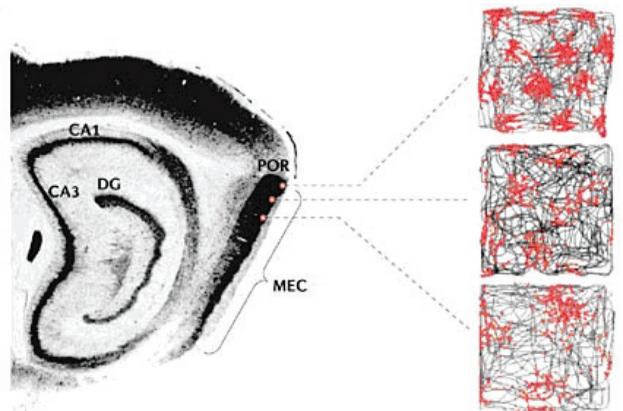


Figura 4. A la izquierda se observa un corte histológico sagital de cerebro de rata que comprende el hipocampo (zonas CA3, CA1 y giro dentado DG), la corteza entorrinal medial (MEC) y la corteza posrinal (POR). A la derecha de la figura se observa la representación de recorridos con sus correspondientes *grid fields* generadores de disparo registrado en una GC de la MEC. La geometría de representación de los disparos (en rojo) describe un patrón en mosaico de romboides. (Tomado con modificaciones de McNaughton BL et al., 2006¹).



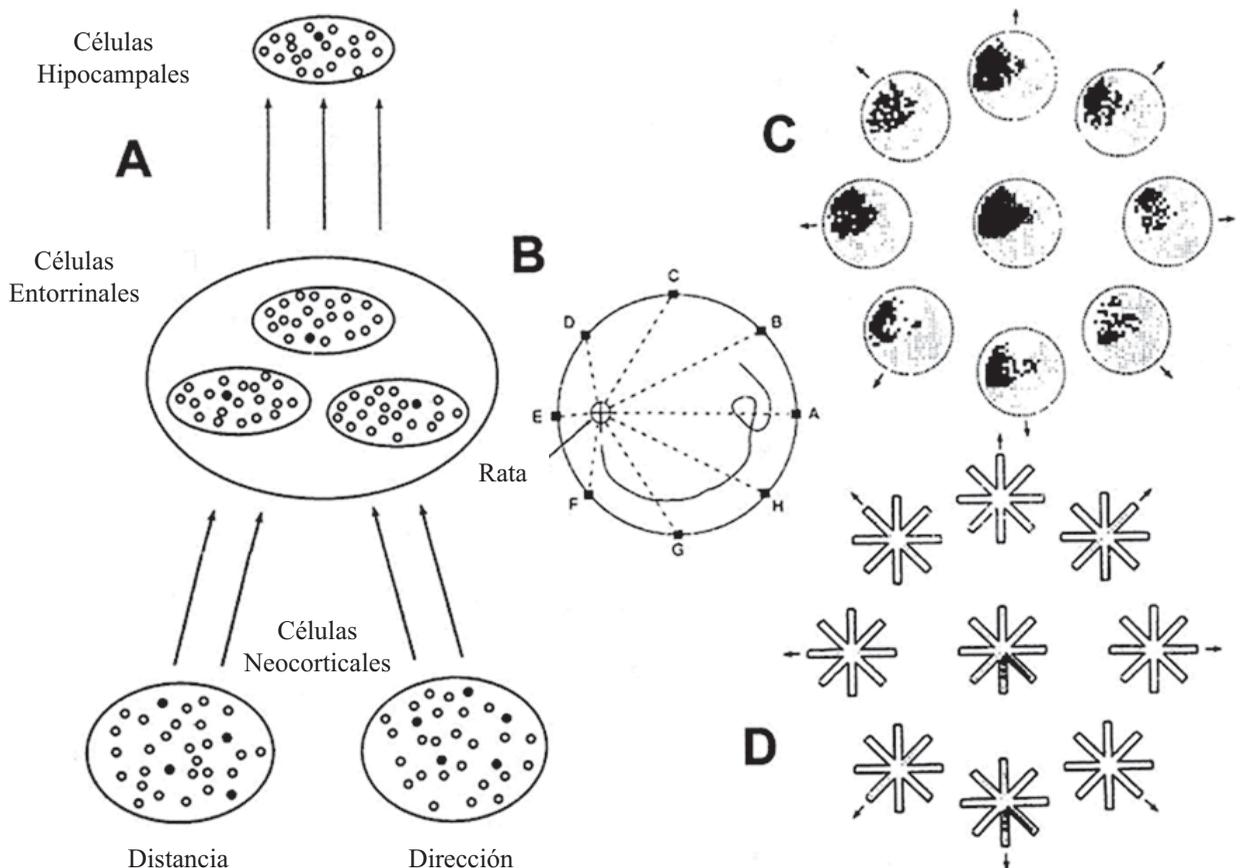
de disparos estables pero diferentes en dos ambientes. La velocidad y completitud del *remapping* no son completamente entendidos. Sí se ha corroborado que habitualmente una PC puede ir incrementando su intensidad de disparo en un ambiente e ir deteniendo hasta cesar su intensidad de disparo en otro ambiente. En el modelo de Fuhs y Touretzky²⁵ se encuentra que las reglas de aprendizaje hebbiano por producto o covarianza de pre- y post-sinapsis son incapaces de reproducir el fenómeno de *remapping*. En el caso de aprendizaje hebbiano convencional, una PC con disparo fuerte en un ambiente y débil en otro reforzará su disparo en ambos ambientes. En el caso del aprendizaje por covarianza, la exposición al segundo ambiente hace perder la representación del primer

ambiente. Por el contrario la utilización de la regla BCM (Bienenstock-Cooper-Munro),²⁶ que explícitamente hace la modificación sináptica dependiente de la fuerza de actividad postsináptica, produce el resultado esperado: el disparo fuerte permanece estable y el disparo débil se reduce con la experiencia. La evidencia de un cambio experiencia dependiente en el disparo de las PC tiene sustento experimental.²⁷⁻²⁸

MODELOS FEEDBACK DE REPRESENTACIÓN DE LOCALIZACIÓN ESPACIAL Y DE ORIENTACIÓN

Debido a la gran cantidad de colaterales recurrentes que presentan las conexiones entre las neuronas piramidales de CA3 se ha interpretado a esta área en términos neuro-

Figura 5. Modelo de Sharp de 1991 donde se representa el disparo de las PC en respuesta a un *input* sensorial. Dos grupos de células neocorticales responden a la distancia o dirección egocéntrica de referencias específicas (marcadas con letras en B), a medida que la rata se mueve en un cilindro. El aprendizaje competitivo en las sucesivas capas de las células entorrinales e hipocampales (PC) lleva luego de la exploración a disparos sintonizados espacialmente. Estos disparos son robustos a la remoción de subconjuntos de referencias. C: si la exploración no está restringida (cilindro abierto), el disparo de las PC está modulado débilmente por la dirección de la cabeza del animal. En el centro se observa la superposición de *place fields* y alrededor en cada una de ocho direcciones. D: si la exploración está restringida solo a direcciones específicas de movimiento (laberinto radial), el disparo de las PC está fuertemente modulado por la dirección de la cabeza. (Tomado y modificado de Sharp PE, 1991¹⁵).



computacionales como involucrada en actividades relacionadas con distintos tipos de memoria asociativa.^{8,29-30} Por otra parte existe evidencia experimental de que los receptores NMDA en la región CA3 se encuentran involucrados en tareas relacionadas con los *place fields* y la memoria espacial en ratas.³¹ En relación con diferentes dinámicas de los sistemas, se han observado dinámicas de

atractores en las representaciones de las PC de dos ambientes de diferente forma luego de un rápido *remapping* ocasionado por la exposición a formas diferentes.³² Las dos formas actúan como atractores: todas las PC en ambientes con formas intermedias retornan coherentemente a una u otra representación.³³ En el próximo número se verán modelos de atractores.

REFERENCIAS

- 1- 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.
- 2- Andersen P, Morris R, Amaral D, et al. *The Hippocampus Book*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- 3- O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press, 1978.
- 4- Poucet B, Lenck-Santini PP, Paz-Villagrán V, et al. Place cells, neocortex and spatial navigation: a short review. *J Physiol Paris* 2003;97(4-6):537-46.
- 5- Solstad T, Moser EI, Einevoll GT. From grid cells to place cells: a mathematical model. *Hippocampus* 2006;16(12):1026-31.
- 6- Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, et al. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron* 1999;23(2):209-26.
- 7- Fyhn M, Hafting T, Treves A, et al. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 2007;446(7132):190-4.
- 8- Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1971;262(841):23-81.
- 9- Mug C. Place and plasticity: two views on the hippocampus 2006 Nov 6. En: *Gene Expression*. c2002-2007 [blog en Internet]. Disponible en: <http://www.gnyp.com/blog/2006/11/place-and-plasticity-two-views-on-ph> [Consulta: 20/03/2008].
- 10- Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 1990;10(2):420-35.
- 11- Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005;436(7052):801-6.
- 12- O'Keefe J, Recce ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 1993;3(3):317-30.
- 13- Zipser D. A computational model of hippocampal place fields. *Behav Neurosci* 1985;99(5):1006-18.
- 14- 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.
- 15- Sharp PE. Computer simulation of hippocampal place cells. *Psychobiology* 1991 19:103-115.
- 16- Blum KI, Abbott LF. A model of spatial map formation in the hippocampus of the rat. *Neural Comput* 1996;8(1):85-93.
- 17- Brunel N, Trullier O. Plasticity of directional place fields in a model of rodent CA3. *Hippocampus* 1998;8(6):651-65.
- 18- 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.
- 19- O'Keefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature* 1996;381(6581):425-8.
- 20- Hartley T, Burgess N, Lever C, et al. Modeling place fields in terms of the cortical inputs to the hippocampus. *Hippocampus* 2000;10(4):369-79.
- 21- Burgess N, Hartley T. Orientational and geometric determinants of place and head-direction. En: Dietterich TG, Becker S, Ghahramani Z, editors. *Advances in neural information processing systems 14*. Cambridge, MA: MIT Press, 2002. p. 165-72.
- 22- Bostock H, Baker M, Reid G. Changes in excitability of human motor axons underlying post-ischaemic fasciculations: evidence for two stable states. *J Physiol* 1991;441:537-57.
- 23- Skaggs WE, McNaughton BL. Spatial firing properties of hippocampal CA1 populations in an environment containing two visually identical regions. *J Neurosci* 1998; 18(20):8455-66.
- 24- Lever C, Wills T, Cacucci F, et al. Long-term plasticity in hippocampal place-cell representation of environmental geometry. *Nature* 2002;416(6876):90-4.
- 25- Fuhs MC, Touretzky DS. A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J Neurosci* 2006;26(16):4266-76.
- 26- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982;2(1):32-48.
- 27- Mehta MR, Barnes CA, McNaughton BL. Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(16):8918-21.
- 28- Mehta MR, Quirk MC, Wilson MA. Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields. *Neuron* 2000;25(3):707-15.
- 29- Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(8):2554-8.
- 30- Amit DH. *Modeling brain function: the world of attractor neural networks*. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1989.
- 31- Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 2002;297(5579):211-8.
- 32- Wills TJ, Lever C, Cacucci F, et al. Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science* 2005;308(5723):873-6.
- 33- Leutgeb JK, Leutgeb S, Treves A, et al. Progressive transformation of hippocampal neuronal representations in "morphed" environments. *Neuron* 2005;48(2):345-58.