

XIII Jornadas de Investigación y Segundo Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2006.

Modelo de red neuronal del hipocampo en aprendizaje y memoria: la función de la modulación colinérgica.

Arismendi, Maríana.

Cita:

Arismendi, Maríana (2006). *Modelo de red neuronal del hipocampo en aprendizaje y memoria: la función de la modulación colinérgica. XIII Jornadas de Investigación y Segundo Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-039/99>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/e4go/ucR>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

MODELO DE RED NEURONAL DEL HIPOCAMPO EN APRENDIZAJE Y MEMORIA: LA FUNCIÓN DE LA MODULACIÓN COLINÉRGICA

Arismendi, Mariana
UBACyT. Universidad de Buenos Aires

RESUMEN

Se revisará el modelo de red neuronal de hipocampo en aprendizaje y memoria propuesto por Michael Hasselmo, que integra redes autoasociativas específicas del área CA3 e incorpora la función moduladora de la acetilcolina, lo cual permite fundamentar el modelo sobre bases biológicamente más plausibles. Este modelo ha sido elaborado para dar cuenta de distintas funciones del hipocampo en aprendizaje y memoria, en particular de la memoria episódica. El modelo revisado permite dar cuenta de cómo la modulación colinérgica en esta región es necesaria para formar nuevas memorias episódicas, y por qué una disfunción de la misma provoca amnesia anterógrada sin impedir el recuerdo de memorias más remotas. Por esta razón, dicho modelo fue implementado para evaluar algunos de los síntomas fundamentales de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, se propone analizar el modelo en relación a las disfunciones cognitivas asociadas a la hipertensión, ya que esta área no ha sido suficientemente estudiada a nivel formal.

Palabras clave

Modelo Memoria Acetilcolina Hipertensión

ABSTRACT

NEURAL NETWORK MODEL OF HIPPOCAMPUS IN LEARNING AND MEMORY: THE FUNCTION OF CHOLINERGIC MODULATION

The neural network model of hippocampus in learning and memory proposed by Michael Hasselmo is reviewed, which integrates autoassociative networks, specific of hippocampal field CA3, and incorporates the modulation function of acetylcholine. This allows the model to be based on more plausible biological grounds. The model proposed has been designed to assess distinct functions of hippocampus related with learning and episodic memory. The reviewed model evaluates how the cholinergic modulation in this region is necessary to form new episodic memories and why its dysfunction causes anterograde amnesia without impairing more remote memories. For this reason, this model has been implemented for the evaluation of many of the fundamental symptoms of Alzheimer's disease. Finally, the analysis of the model in relation to the cognitive dysfunctions associated to hypertension is proposed, for this area has not been studied at a formal level.

Key words

Model Memory Acetylcholine Hypertension

INTRODUCCIÓN

La región hipocámpica está compuesta por un grupo de estructuras cerebrales localizadas profundamente dentro de los lóbulos temporales mediales: incluye el hipocampo en sí mismo, el giro dentado, el subiculum y la corteza entorrinal. Existe otro camino de entrada y salida a través del fórnix, que conecta al hipocampo con estructuras subcorticales que le proveen modulación.

Muchos modeladores han sido atraídos por el hipocampo debido a su estructura anatómica tan regular, y a su implicación en una serie de funciones cognitivas. Datos conductuales de estudios en humanos sugieren que el hipocampo mediatiza el aprendizaje de memorias para episodios específicos (1). El daño hipocámpico en humanos provoca un severo cuadro de amnesia anterógrada, es decir, la inhabilidad para formar nuevas memorias a largo plazo. Junto con esta amnesia anterógrada, se presenta cierto grado de amnesia retrógrada que se restringe a aquellas memorias previas a la lesión, pero conformadas en momentos relativamente cercanos a ella. Datos de estudios en animales soportan también un papel del hipocampo en la memoria episódica, y su daño causa un detrimento en la capacidad de aprendizaje espacial (2).

Los modelos computacionales y teóricos de la región hipocámpica son muy variados con respecto al énfasis que ponen en los distintos fenómenos asociados a la función hipocámpica, ya que su dinámica de funcionamiento está dividida en diferentes subregiones. La región CA3 hipocámpica ha sido una de las más estudiadas y modeladas. Una fuente primaria de entradas a dicha región proviene de la corteza entorrinal, que provee información altamente procesada. Esta es la "ruta perforante", ya que sus fibras perforan físicamente al giro dentado para llegar al CA3. Una ruta secundaria desde la corteza entorrinal hace sinapsis en el giro dentado antes de proseguir hasta el CA3 por medio de las fibras musgosas, que hacen sinapsis escasas pero poderosas en las neuronas del CA3. Éstas procesan la información y envían sus salidas a CA1 y de allí hacia fuera del hipocampo. Dado el alto grado de recurrencia interna de la anatomía del CA3 -debido a que las neuronas de esta área envían axones hacia fuera de CA3 pero también hacia otras neuronas dentro de la misma área- esta región ha sido clásicamente modelada como una *red autoasociativa* (3,4).

Modelo de Red Neuronal del Hipocampo:

Modulación Colinérgica en el aprendizaje y el recuerdo

Se usa el término RED NEURONAL para referirse a una clase de modelos que comparten ciertas características de procesamiento y arquitectura: estos modelos contienen muchas unidades o elementos que operan en paralelo; las unidades comunican activación entre conexiones (pesos) de fuerza variada, y aprenden a ajustar sus pesos a medida que adquieren experiencia en un ambiente dado. Michael Hasselmo (2,3) propuso un modelo de hipocampo para cuya comprensión es necesario dar cuenta de dos tipos básicos de modelos: las *memorias asociativas* y los *sistemas auto-organizativos*. Estas dos funciones básicas aparecen en muchas subregiones de la simulación hipocámpica. Ambas implican poblaciones de neuronas que interactúan por medio de conexiones o sinapsis distribuidas. El

aprendizaje se implementa usando la *regla hebbiana*: son fortalecidas las conexiones entre dos neuronas activas. Los modelos de memoria asociativa implican que la actividad en un conjunto de neuronas evoca un patrón de actividad correspondiente en otro conjunto de neuronas. Este tipo de red puede realizar sin inconvenientes dos tipos de tareas complejas: recuperación de patrones y acabamiento de patrones. Para que pueda realizar estas dos tareas, clásicamente se ha asumido que tiene que poder trabajar en dos fases con funcionamientos diferentes: una fase de aprendizaje o almacenamiento y otra de recuerdo o recuperación. Durante el **aprendizaje**, la entrada externa del sistema establece el patrón de actividad en cada conjunto de neuronas, y la modificación sináptica hebbiana fortalece las conexiones entre unidades activas. En esta fase, la actividad postsináptica es causada por la entrada externa. Durante el **recuerdo**, esta entrada externa es presentada a uno solo de los conjuntos neuronales; la actividad es entonces difundida a lo largo de las conexiones que fueron previamente fortalecidas. En esta fase de recuerdo, la entrada externa ya no es lo predominante para causar la actividad postsináptica, sino las conexiones recurrentes intrínsecas. Estos dos modos de funcionamiento son necesarios para la "excitación fugitiva", que ocurre cuando la presentación de un patrón nuevo activa todos los patrones previamente almacenados que comparten características comunes con él. Si el almacenamiento ocurre en estas condiciones, el resultado es una "modificación sináptica fugitiva", donde se impide almacenar un patrón nuevo tal como es presentado por las entradas externas; al fortalecerse todos los nodos coactivos, se almacena una amalgama de patrones viejos y nuevos. Se ha propuesto que este mecanismo subyace a los cambios neuropatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer (1). La excitación fugitiva se previene si se limita la activación entre las unidades de un mismo conjunto neuronal que ya ha almacenado patrones viejos, y se permite que la actividad solamente provenga de entradas externas. La función de la memoria asociativa requiere mecanismos externos para suprimir la activación en las sinapsis durante la función de aprendizaje. En las simulaciones de redes neuronales, esta supresión selectiva se puede implementar mediante procedimientos matemáticos, pero la solución no es biológicamente plausible. Hasselmo propone que esto también puede ser provisto en sistemas biológicos por la presencia selectiva de la actividad colinérgica, que modula dicha transmisión.

La acetilcolina (ACh) tiene efectos diferentes en porciones diferentes de una neurona. Las entradas que hacen sinapsis en las dendritas de las neuronas de CA3 están muy segregadas por nivel: las entradas extrínsecas (que provienen desde fuera del hipocampo) hacen sinapsis en un nivel, mientras que las entradas intrínsecas lo hacen en otro. Al aplicarse en CA3 algún agonista colinérgico, el efecto es una supresión mucho más pronunciada de la transmisión sináptica en relación a las entradas intrínsecas que en las extrínsecas (3). También sucede esto en el CA1, el giro dentado y la corteza. Podría pensarse en la acetilcolina como un mecanismo biológico que suprime selectivamente la transmisión sináptica que proviene de una misma región del hipocampo.

Los sistemas auto-organizativos o "competitivos" se caracterizan porque el aprendizaje permite que los patrones de actividad en un conjunto de neuronas desarrollen representaciones comprimidas o alteradas en otra región, sin ningún tipo de ayuda externa. Durante el aprendizaje, la entrada externa establece diferentes patrones de actividad en un conjunto de neuronas, pero no en el segundo conjunto, el cual responderá sobre la base de la difusión de la actividad a través de las conexiones, que usualmente comienzan con una distribución aleatoria de pesos sinápticos. La modificación sináptica hebbiana fortalece las conexiones entre neuronas activas en la región 1 y las neuronas que se activaron azarosamente en la región 2 (por obtener por azar el peso más grande). Durante el recuerdo, la

entrada externa establece patrones de actividad en la región 1. La actividad se difunde a la región 2 mediante conexiones fortalecidas, de modo que la actividad en esta región puede pensarse como una categorización o **representación comprimida** de los patrones en la región 1.

La simulación de la red neuronal de la formación hipocámpica para la memoria episódica contiene 5 subregiones con diferentes funciones, integrando redes asociativas y auto-organizativas: los niveles II y III de la corteza entorrinal, el giro dentado, la región hipocámpica CA3, la región CA1 y el nivel IV de la corteza entorrinal. El septo medial provee la modulación colinérgica a todas las regiones hipocámpicas. La dinámica del modelo es la siguiente:

- 1) Las sinapsis de la ruta perforante en el giro dentado llevan a cabo una auto-organización para formar una representación comprimida y distribuida de la entrada aferente que llega desde todo un rango de modalidades.
- 2) Las fibras musgosas que proyectan desde el giro dentado hasta CA3 comprimen aún más el patrón de actividad del giro dentado, debido a la baja probabilidad de conectividad.
- 3) Las sinapsis de retroalimentación excitatorias en el estrato radiado del CA3 mediatizan el almacenamiento autoasociativo del patrón de actividad en la región CA3.
- 4) Las colaterales de Schaffer desde la región CA3 a CA1 llevan a cabo la auto-organización, almacenando representaciones simplificadas de entradas sensoriales de modalidad cruzada (1,3), que representarían episodios específicos. La neuromodulación colinérgica podría establecer dinámicas apropiadas para el aprendizaje en el hipocampo permitiendo que la actividad sea dominada por la entrada aferente más que por el recuerdo intrínseco, para que las sinapsis excitatorias que llegan desde la región CA3 no interfieran con el almacenamiento autoasociativo en CA3 y con el almacenamiento auto-organizativo en las colaterales de Schaffer. Para esto es necesaria la supresión de la transmisión sináptica por la acetilcolina, estableciendo dinámicas apropiadas para el aprendizaje. También se implementa una función de comparación realizada por CA1, permitiendo la auto-regulación de la modulación. CA1 compara el recuerdo con la entrada; cuando no coinciden, se incrementa el nivel de ACh, y cuando sí lo hacen, se disminuye el nivel de ACh. De esta manera, cuando la entrada colinérgica está presente, el hipocampo puede almacenar nuevos patrones; cuando esta entrada está ausente, el hipocampo puede recuperar patrones previamente almacenados. El supuesto básico es que la acetilcolina debería proyectar desde el septo medial al hipocampo cuando debe almacenarse una entrada novedosa pero no cuando está siendo recordada una entrada ya familiar. Cuando los niveles de ACh son disminuidos, la fuerza de la transmisión sináptica es incrementada, permitiendo que domine el recuerdo asociativo.

Aplicaciones del modelo:

En relación a los efectos cognitivos asociados a la hipertensión, este modelo de memoria episódica aún no ha sido implementado. Ciertas propiedades del modelo parecen adecuadas para simular algunas de las disfunciones que se presentan con el desarrollo de esta enfermedad, aunque quizás con dinámicas diferentes. Estudios realizados con ratas hipertensas evidencian que aprenden y recuerdan menos información que ratas normotensas (4). Se ha evidenciado que existen correlaciones altas y positivas entre niveles de ACh hipocámpica y dificultades en tareas cognitivas en ratas hipertensas propensas a stroke (5). Estos resultados, además de sugerir al modelo de ratas hipertensas como apropiado para estudiar diferentes disfunciones en la memoria y el aprendizaje, resaltan que existe una asociación entre la hipertensión y la desregulación de la modulación colinérgica que podría ser indagada en más detalle mediante el modelo computacional de Michael Hasselmo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hasselmo, M. E. (1994). Runaway synaptic modification in models of cortex: Implications for Alzheimer's disease. *Neural Networks*, 7, 13-40.
- 2- Sutherland, R. J. y Rudy, J. W. (1989). Configural association theory: The role of the hippocampal formation in learning, memory and amnesia. *Psychobiology*, 17, 129-144.
- 3- Hasselmo, M. E. , Wyble, B., y Stern, C. (1998). A model of human memory based on the cellular physiology of the hippocampal formation. En R. Parks, D. Levine y D. Long (Eds.), *Fundamentals of neural network modeling* (pp.306-311). Cambridge, MA: MIT Press.
- 4- Sabbatini, M., Stocchi, P., Vitaioli, L. y Amenta, F.(2000) The Hippocampus in spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study. *Neuroscience*; 100 (2): 251-8.
- 5- Togashi, H., Kimusa, S., Matsumoto, M., Yoshioka, M., Minami, M., y Saito H. (1996). Cholinergic changes in the hippocampus of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive rats. *Stroke*; 27: 520-526.