

NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA LÍMBICO. HIPOCAMPO, GABA Y MEMORIA. PRIMERA PARTE

Eduardo Castro-Sierra¹, Fernando Chico Ponce de León^{2,3},
Luis Felipe Gordillo Domínguez², Alison Portugal Rivera²

SUMMARY

Introduction. The entire hippocampus is derived from the telencephalon. Embryologically, it is made up of the most archaic cortices. Through special phylogenetic and ontogenetic telencephalization processes, it will arrive at its particular mesial basal position.

This structure has three components:

- Retrocommisural hippocampus, or hippocampus proper (RH).
- Supracommisural hippocampus (SH).
- Precommisural hippocampus (PH).

The RH is situated in the most medial part of the 5th temporal gyrus (5 TG). The outer/upper face of the RH is to be found in the temporal recess of the lateral ventricle. It is called *pes hippocampi* or *albens*. Inwards, it is limited by the choroid fissure, outwards and downwards by the parenchyma of the 5th TG, forwards, by the amygdala of the striatal body and, backwards, by the isthmus. The fornix is a continuation of efferent pathways from CA3, CA1 and the subiculum. By means of a circular course, it ascends over the thalamus and, descending in front of Monro's foramina and traversing the hypothalamus, reaches the mammillary bodies. It consists of fimbria, posterior pillars and a body and anterior pillars. The latter pass behind the anterior white commissure (AWC), and make up the anterior portion of Monro's foramina.

The SH originates in the RH. At the level of the splenium of the corpus callosum (CC), the fornix produces two striae, medial and lateral, and the dentate gyrus turns from fasciola cineria into induceum griseum. These structures are to be found in both hemispheres and, traveling over the CC, will reach the preoptic and hypothalamic septal areas, as well as the PH.

The PH is a small fiber contingent which stems from the fornix at the level and in front of the AWC.

Memory. General aspects. There is general agreement that the main role of the hippocampus is that of creating new memories relative to experienced events (episodic or autobiographic memory). Some researchers, however, prefer to think of the hippocampus as part of a major medial temporal lobe memory system responsible for declarative memory. This memory would include, besides episodic memory, memory of events. Another very important hippocampal function would relate to storage of semantic (conceptual) memories.

Engrams. Memory and synaptic plasticity. Engrams are hypothetical means whereby memory traces are stored as physical or chemical

changes in the brain in response to external stimuli. The existence of engrams has been proposed by diverse scientific theories which try to explain the persistence of memory and how some memories are stored in the brain. The term engram was coined by Sermon and explored by Pavlov. Lashley tried to locate the engram and failed in finding a sole biological locus for the same which made him think that memories were not localized in any particular part of the brain, but distributed throughout the cerebral cortex.

Afterwards, in 1949, Hebb, a student of Lashley's, published his empiricist theories in *The Organization of Behavior*. Hebb referred to Lorente de Nó's reverberating circuits to propose a mechanism for maintaining activity in the cerebral cortex after the external stimulus had ceased: the so called central autonomous process. This led him to consider the cellular assembly, a complex reverberating circuit which could be assembled by experience. Changes in synaptic resistance with experience were eventually named Hebb's, or the Hebbian, synapse. Hebbian theory describes a basic mechanism for synaptic plasticity by means of which an increment in synaptic efficacy stems from repetitive and persistent stimulation of the post-synaptic cell. This theory receives the name of Hebb's rule.

The fact that memory is persistent stresses the relevance of understanding those factors which maintain synaptic strength and prevent undesired synaptic changes. There is evidence that recurrent inhibitory connections in region CA1 of Ammon's horn of the hippocampus might contribute in this sense by modulating the ability to induce long-term potentiation (LTP) or long-term depression (LTD) of synaptic activity, given by a sequence of high- or low-frequency stimulations, respectively.

The hippocampus seems to be able to select the most relevant from the least relevant aspects of a definite experience in order to transform them into long-term memory. According to the concept of *Emotional Tagging*, for example, through the activation of the amygdala by emotionally suggestive events, the experience will be tagged as important and synaptic plasticity promoted in other cerebral regions, such as the hippocampus. Recently, it has been shown that activation of the amygdala transforms transient plasticity into long-term plasticity. This finding directly relates to the afore mentioned hypothesis of *emotional tagging*, since activation of this organ could trigger neuromodulatory systems, further reduce the activation threshold of the synaptic marker and facilitate transformation of early into late memory at the level of the hippocampus via direct amygdalar action on the latter organ.

¹Hospital Infantil de México Federico Gómez. Laboratorio de Psicoacústica y Fisiología Auditiva. Doctor Márquez 162, col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06720, México, D.F.

²Hospital Infantil de México Federico Gómez.

³Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Recibido primera versión: 15 de mayo de 2006. Segunda versión: 14 de diciembre de 2006. Aceptado: 28 de marzo de 2007.

γ-aminobutyric acid. γ -aminobutyric acid (GABA), together with its different receptor subunits, functions as an inhibitor neurotransmitter in hippocampus and memory activities.

GABA and memory. LTP has been a widely studied mechanism of synaptic plasticity and, as we have mentioned, it is intimately related to diverse memory and learning processes in mammals. It has been observed in pyramidal cells of area CA1 of the hippocampus of young C57BL/6 mice that the pairing of pre-synaptic stimulation with just one post-synaptic action potential will be sufficient to induce LTP, whereas in the adult animal this stimulation must be paired with several post-synaptic action potentials to achieve such induction. This change might result from a modification during maturation of GABAergic inhibitory processes.

A bath of muscimol, a GABA_A agonist, given to sections of hippocampal area CA1 will increase the range of frequencies inducing LTD, while in the presence of picrotoxin, a GABA_A antagonist, LTD will be induced only at very low stimulation frequencies. The resulting recurrent inhibition appears to stem from GABAergic input to pyramidal neurons of CA1. In this way, post-synaptic spike activity could increase GABAergic feedback inhibition, and thus favor LTD.

However, in experiments in which the pairing of stimulating action potentials is set apart in time, LTD, LTP or no plasticity may be observed. An explanation for these results could be that, in the presence of picrotoxin, and therefore GABA inhibition, the first action potential may have a greater tendency to “back propagate”, so that only one spike would be enough to cause LTP instead of LTD, and affect memory processes differently.

Key words: Hippocampus, memory, γ -aminobutyric acid.

RESUMEN

Introducción. El hipocampo deriva del telencéfalo. Embriológicamente está formado por las cortezas más arcaicas. Diferentes procesos de telenfalización filogenética y ontogenética lo llevarán a una posición mesial y basal.

Esta estructura tiene tres componentes:

- a) Hipocampo retrocomisural, o hipocampo propiamente dicho (HR).
- b) Hipocampo supracomisural (HS).
- c) Hipocampo precomisural (HP).

El HR se halla en la parte más medial del 5° giro temporal (5 GT). La cara externa/superior del HR se encuentra en el receso temporal del ventrículo lateral. Se le llama *pes hippocampi* o *albens*. Hacia adentro está limitado por la fisura coroide, hacia afuera y hacia abajo por el parénquima del 5° GT, hacia adelante por la amígdala del cuerpo estriado y hacia atrás por el istmo. El fórnix es la continuación de las eferencias de CA3, CA1 y el subículo. Por medio de un giro circular, ascendiendo sobre el tálamo y, al descender enfrente de los orificios de Monro y atravesar el hipotálamo, llegará a los cuerpos mamilares. Consta de fimbrias, pilares posteriores y un cuerpo y pilares anteriores. Estos últimos pasan por detrás de la comisura blanca anterior (CBA) y conforman la porción anterior de los orificios de Monro.

Engramas. La memoria y la plasticidad sináptica. Los engramas son medios hipotéticos por medio de los cuales las huellas (trazas) de memoria se almacenan como cambios físicos o bioquímicos en el cerebro en respuesta a estímulos externos. La existencia de los engramas ha sido propuesta por diversas teorías científicas que

intentan explicar el porqué de la persistencia de la memoria y cómo algunas memorias se almacenan en el cerebro.

El hecho de que la memoria sea persistente subraya la importancia de comprender los factores que mantienen la fuerza sináptica y previenen cambios sinápticos no deseados. Como se verá en el texto, hay evidencia de que las conexiones recurrentes inhibitorias en la región CA1 del Asta de Amón del hipocampo podrían contribuir en este sentido al modular la capacidad relativa de inducción de potenciación a largo plazo (LTP, o *long-term potentiation*) o de depresión a largo plazo (LTD, o *long-term depression*) de la actividad sináptica, dadas por un séquito de estimulaciones a alta o baja frecuencia, respectivamente.

El hipocampo parece ser capaz de seleccionar los aspectos más relevantes de los menos relevantes de una experiencia definida con el objeto de transformarlos en memoria de largo plazo. De acuerdo con el concepto de *etiquetado emocional*, por ejemplo se etiquetará a la experiencia como importante por medio de la activación de la amígdala en eventos emocionalmente sugerentes y se promoverá la plasticidad sináptica en otras regiones cerebrales, como el hipocampo. Se ha podido mostrar recientemente que la activación de la amígdala podrá transformar la plasticidad transitoria en plasticidad de larga duración. Esto se relacionará de modo directo con la hipótesis arriba mencionada del *etiquetado emocional*, ya que la activación de este órgano podrá disparar a los sistemas neuromodulatorios lo que, a su vez, reducirá el umbral de activación del mecanismo de etiquetado sináptico y facilitará la transformación de memoria temprana en memoria tardía a nivel del hipocampo por acción directa amigdalina sobre este órgano.

Ácido γ -aminobutírico. El ácido γ -aminobutírico (GABA), con sus distintas subunidades receptoras, funciona como neurotransmisor inhibitorio en el hipocampo en las actividades de memoria.

GABA y memoria. La LTP ha sido un mecanismo de plasticidad sináptica muy estudiado y, como hemos mencionado, se relaciona íntimamente con diversos procesos de memoria y aprendizaje en los mamíferos. Se ha observado, en las células piramidales del área CA1 del hipocampo de ratones jóvenes de la cepa C57BL/6, que se requiere del apareamiento de la estimulación presináptica con tan sólo un potencial de acción postsináptico para que se induzca en ellas la LTP, mientras que en el animal adulto se necesita aparear dicha estimulación con varios potenciales de acción para lograr dicha inducción. Este cambio podría ser el resultado de una modificación durante la maduración de la inhibición GABAérgica.

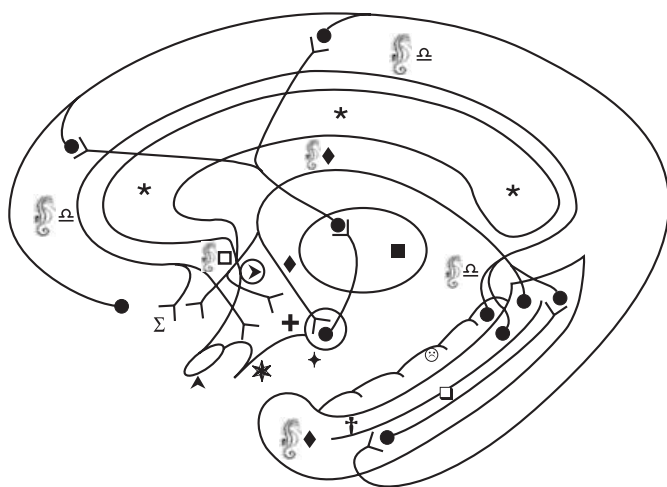
Un baño de muscimol, agonista del GABA_A, a cortes hipocámpicos en el área CA1 aumentará la gama de frecuencias inductoras de la LTD, mientras que en presencia de picrotoxina, antagonista del GABA_A, la LTD se inducirá sólo a muy bajas frecuencias de estimulación. La inhibición recurrente que se presenta parece provenir de un ingreso GABAérgico a las neuronas piramidales de CA1. De este modo, la actividad postsináptica podría aumentar, en forma de potenciales de acción, la inhibición GABAérgica por medio de la retroalimentación y favorecer así la LTD.

Palabras clave: Hipocampo, memoria, ácido γ -aminobutírico.

HIPOCAMPO

Introducción

En su totalidad, el hipocampo (figura 1) es un derivado telencefálico. Está compuesto por las cortezas cerebrales más arcaicas. Los procesos de telencefaliza-



a) Esquema del hipocampo:

- ◆ Hipocampo retrocomisural o hipocampo propiamente dicho
- ⊗ giro dentado † cuerno de Amón □ subículo
- Hipocampo precomisural
- ⊕ Hipocampo supracomisural
- > Comisura blanca anterior
- Tálamo
- * Cuerpo calloso
- + Hipotálamo
- ▲ quiasma óptico * receso infundibular + Cuerpo mamilar

b) Eferencias del hipocampo supracomisural:

- de:
- ⊗ giro dentado † cuerno de Amón □ subículo
- a:
- Σ núcleos y áreas septales.

Figura 1.

ción, tanto filogenética como ontogenética, lo llevarán a la posición mesial basal que ocupa (1, 5).

Esta estructura presenta tres componentes:

- a) Hipocampo retrocomisural, o hipocampo propiamente dicho (HRPD).
- b) Hipocampo supracomisural (HS).
- c) Hipocampo precomisural (HP).

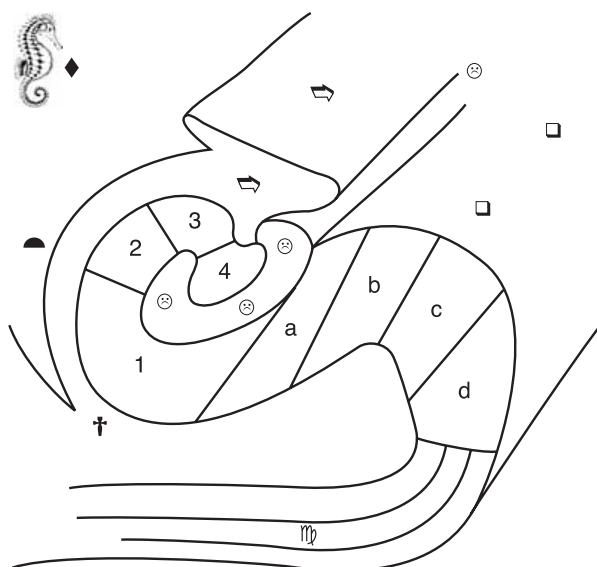
El HRPD está situado en la región más medial del quinto giro temporal (5 GT). La cara externa y superior del HRPD se encuentra en el receso temporal del ventrículo lateral. Se le llama *pes hippocampi* o *albeus*. Hacia el interior estará limitado por la fisura coroidea; hacia fuera y abajo, por el parénquima del 5 GT; hacia delante, por la amígdala del cuerpo estriado y, hacia atrás, por el istmo.

El fórnix, comisura que en su máximo grosor lleva un millón de fibras, es continuación de las eferencias

de CA3, CA1 y subículo. Por medio de un viaje circular, subirá sobre el tálamo y, bajando por delante de los forámenes de Monro y atravesando el hipotálamo, llegará a los cuerpos mamilares. Constará de una fimbria, unos pilares posteriores y un cuerpo y unos pilares anteriores. Estos últimos pasarán por detrás de la comisura blanca anterior (CBA), y se constituirán en la parte anterior de los forámenes de Monro (figura 2).

El HS se origina del HRPD. A nivel del esplenio del cuerpo calloso (CC), el fórnix da dos estrías, medial y lateral, y el giro dentado se convierte de *fasciola cineria* en *induceum griseum*. Estas estructuras se encuentran en ambos hemisferios y viajan por arriba del CC hasta llegar a las áreas septales preópticas e hipotalámicas, lo mismo que el HP.

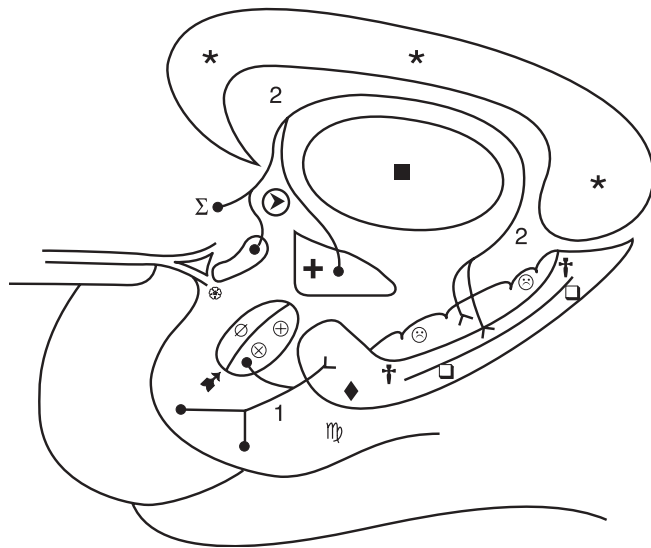
El HP es un pequeño contingente que se desprende del fórnix a nivel de la CBA y por delante de ésta.



Hipocampo retrocomisural, o hipocampo propiamente dicho.

- ⊗ giro dentado † cuerno de Amón □ subículo
- 1 = CA 1 a = prosubiculo
- 2 = CA 2 b = subículo
- 3 = CA 3 c = presubiculo
- 4 = CA 4 d = parasubiculo
- ⇒ Fórnix
- ▲ Albeus
- ⌘ Corteza entorrínica

Figura 2.



◆ Aferencias al hipocampo:

1.- de:

⌘ corteza entorrínica, parahipocámpica posterior, prepiriforme

✦ amígdala:

⊕ grupo nuclear corticomedial

⊗ núcleo central de la amígdala

a:

⊗ giro dentado

† cuerno de Amón

□ subículo

2.- de:

Σ áreas septales

⊕ hipotálamo

⊗ núcleos de la banda diagonal de Broca

a:

⊗ giro dentado

† cuerno de Amón

□ subículo

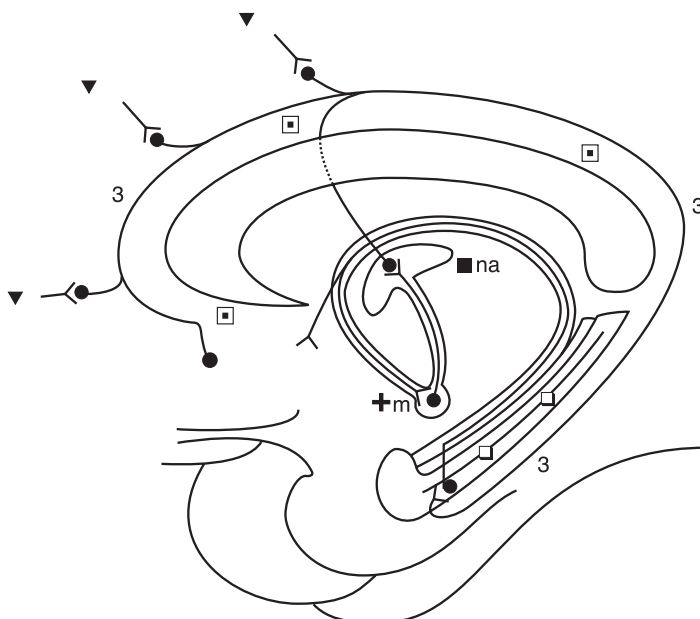
Figura 3.

El HRPD se divide en tres estructuras:

- *Cuerno de Amón*. En un corte coronal se distinguen cuatro componentes; de éstos, CA1 es vecino del subículo y CA4, del giro dentado. La corteza del cuerno de Amón es arcaica, de tres capas: a) molecular, b) celular y c) polimorfa.
- *Giro dentado (GD)*. Este es, también, una corteza arcaica de tres capas: a) polimorfa, b) granulosa y c) molecular. Está en contacto con los cuatro componentes del CA y el prosubiculo.

- *Subículo*. Es una corteza transicional, la menos arcaica del HRPD. Sus capas pueden hallarse en número de tres a seis. Se divide en cuatro partes:
 - a) Prosubículo, vecino a CA1.
 - b) Subículo.
 - c) Presubiculo.
 - d) Parasubiculo, vecino a la corteza entorrínica.

Cuando se ve un corte axial, anatómico o de imagen, la parte anterior del HRCPD se encontrará en íntima vecindad con el pedúnculo cerebral y con la amígdala;



◆ Aferencias al hipocampo:

3.- de:

⊕ m hipotálamo, lateral y arcuato

■ na núcleo anterior del tálamo

▼ áreas prefrontales

a:

□ giro y fascículo del cíngulo

□ subículo

El esquema representa al circuito propuesto por Wenceslas Papez en 1938.

Figura 4.

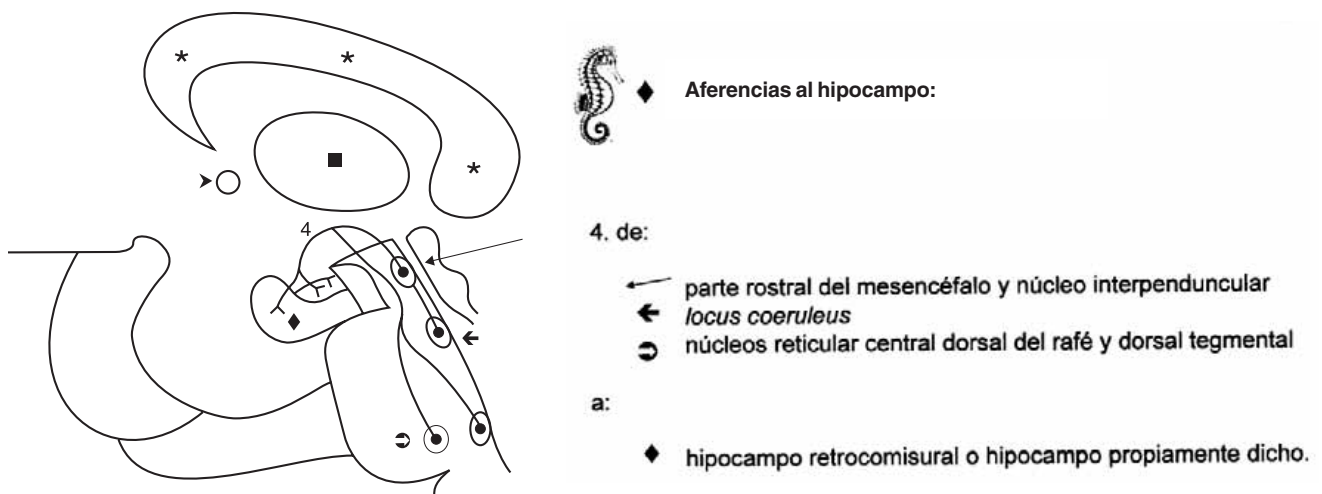


Figura 5.

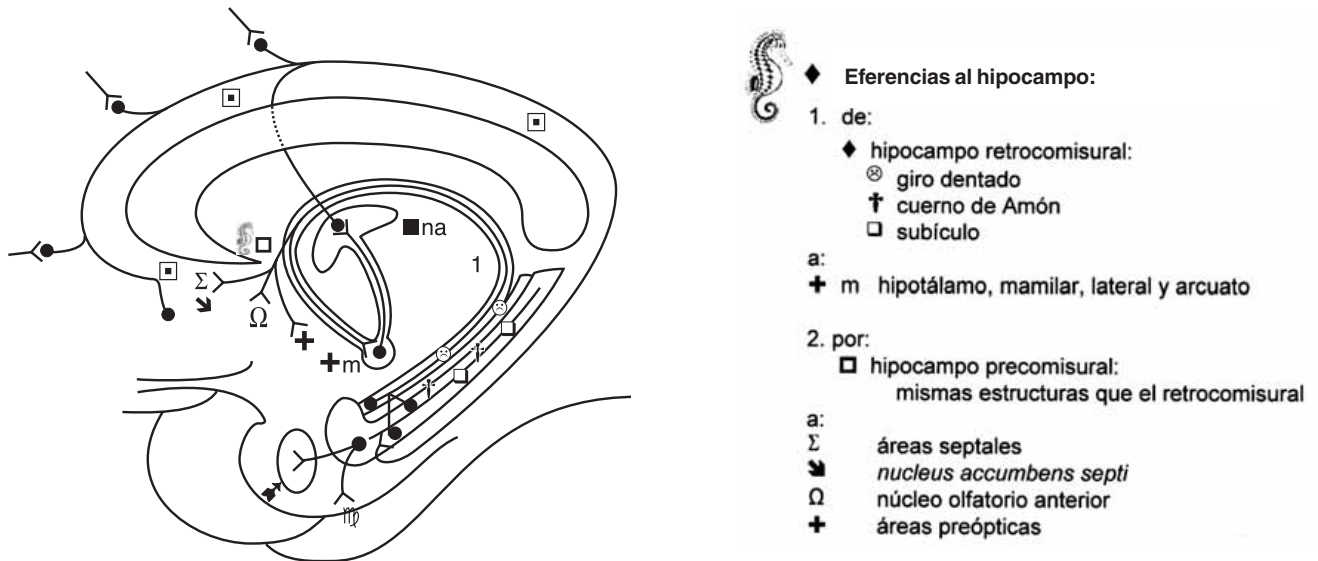


Figura 6

con el primero, por medio del espacio incisural y sus vasos y, con la segunda, sin solución de continuidad.

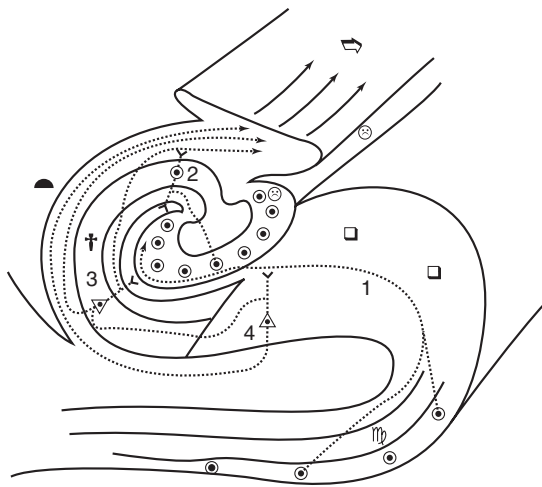
En un corte coronal, a los lados de los pedúnculos cerebrales, se observan las formaciones hipocámpicas. Se distinguen, además, el CA, el GD y el S, así como el *albeus* y el cuerno temporal del ventrículo lateral (CTVL). En un corte sagital se ve al hipocampo plegado sobre sí mismo, y se puede distinguir el *albeus* y, según la profundidad del corte, el resto de estructuras del HRCPD. El CTVL está arriba de las mismas.

Vías aferentes al hipocampo

Proceden de las cortezas entorrínica, parahipocámpica posterior y prepiriforme, y del núcleo central de la amí-

dala, y van al subículo, el cuerno de Amón y el giro dentado. También hay información que llega de la corteza cingular y va al subículo, y de los núcleos del *septum*, el hipotálamo y la corteza entorrínica, por la comisura del trigono, al hipocampo contralateral. Además, del *septum* y los núcleos de la banda diagonal de Broca llegará información por el fórnix al cuerno de Amón, el giro dentado y el subículo. El hipotálamo ventricular, lateral y supramamilar y el núcleo talámico anterior, este último por intermedio del cíngulo, descargan en el HRPD.

Otras aferencias al HRPD provienen de la parte rostral del mesencéfalo, el núcleo interpeduncular y el *locus coeruleus*, así como del núcleo reticular superior central dorsal del raquí y dorsal tegmental (figuras 1, 3, 4, 5).



◆ **Hipocampo retrocomisural: vías de la memoria.**

- ⊗ giro dentado † cuerno de Amón □ subículo
- ⇨ fórnix ● albeus ¶ corteza entorrínica

La información llega a la corteza entorrínica (¶) y los axones de estas neuronas (1) pasan por la capa granulosa del giro dentado (⊗); de éste pasan a tomar contacto con las neuronas de CA3 (†, 2); de aquí pasa la información a las neuronas de CA1 (†, 3), y por último a las neuronas del subículo (□, 4). Con excepción de las neuronas entorrínicas y de las células granulosas del giro dentado, el resto, además de lanzar contactos axónicos con el eslabón siguiente, da fibras para el fórnix (⇨).

Figura 7.

Vías eferentes del hipocampo

Hemos mencionado ya el origen del fórnix que, en su contingente retrocomisural, llevará 56% del total de las fibras. Después de su conexión con el cuerpo mamilar ipsilateral, y por medio del haz mamilotalámico de Vicq d'Azyr, descargará en los núcleos talámicos anteriores.

El contingente fornical precomisural irá hacia áreas y núcleos septales, *nucleus accumbens*, núcleo olfatorio anterior y núcleos preópticos. El contingente supracomisural irá a la corteza ístmica y la corteza cingular, y las áreas y los núcleos septales.

El subículo se proyectará a las cortezas frontal, entorrínica, perirrínica, temporal media, retrosplenial, cingular y prefrontal, así como a los núcleos amigdalinos (figura 6).

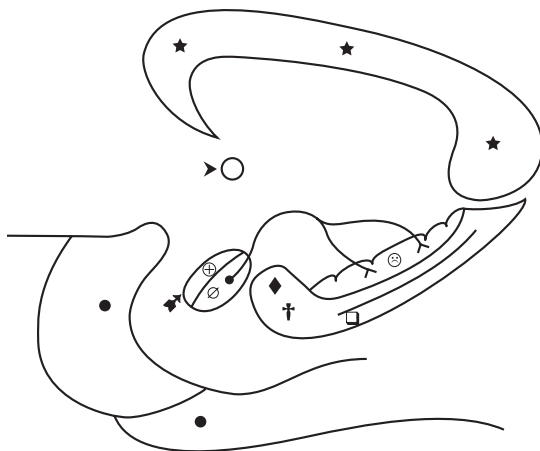
Hipocampo funcional

Como todos los componentes del sistema límbico, cumplirá tres funciones (aparte de las del Sistema Nervioso Autónomo):

- a) Mnemónicas (figura 7): Se relacionarán, sobre todo, con la memoria reciente. El complejo polisináptico, que se encarga de fijar la memoria, irá desde la corteza entorrínica, pasando por las células granulosas del giro dentado, CA3 y, luego, CA1, subículo y *albeus*, hasta el fórnix.
- b) Motivacionales: Como centro de motivaciones para la memorización, tendrá funciones tanto fisiológicas como meramente mnemónicas.
- c) Conductuales: En relación con una estimulación o una lesión del hipocampo, presentará reacciones de defensa, ataque y furia, y respuestas viscerales de diferente tipo.

La memoria. Aspectos generales

Existe consenso general de opinión en cuanto a que el papel fundamental del hipocampo es formar nuevas memorias (recuerdos) relativas a eventos experimentados (memoria episódica o autobiográfica). Algunos investigadores, sin embargo, prefieren considerar el hipocampo como parte de un sistema mayor de memoria lobular temporal medial responsable de la memoria declarativa. Esta memoria incluiría, además de



Conexiones de la amígdala al hipocampo. La activación del núcleo basolateral de la amígdala en eventos que sean emocionalmente sugerentes etiquetará a la experiencia como importante y promocionará la plasticidad sináptica en otras regiones cerebrales, como el hipocampo.

- ★ Cuerpo caloso
- ◆ Hipocampo retrocomisural o hipocampo propiamente dicho
 - ⊗ giro dentado † cuerno de Amón □ subículo
- ✓ Amígdala: complejo amigdalino
 - ⊗ = Basolateral ⊕ = Corticomedia
- Comisura blanca anterior
- Corteza temporal

Figura 8.

la memoria episódica, la memoria de los acontecimientos. Otra función hipocámpica muy importante sería la de almacenar memorias semánticas o conceptuales.

Engramas

Los engramas son medios hipotéticos por medio de los cuales las huellas (trazas) de memoria se almacenan como cambios físicos o bioquímicos en el cerebro en respuesta a estímulos externos. La existencia de los engramas ha sido propuesta por diversas teorías científicas que intentan explicar el porqué de la persistencia de la memoria y cómo algunas memorias se almacenan en el cerebro. El término engrama fue acuñado por Semon y explorado por Pavlov. Lashley trató de localizar el engrama y falló en hallar un solo locus biológico para el mismo, lo que le hizo pensar que las memorias no se localizaban en ninguna parte especial del cerebro, sino que se distribuían por toda la corteza cerebral.

Posteriormente, Hebb, alumno de Lashley, publicó sus teorías empiricistas en 1949 (2), en *La Organización de la Conducta*. Hebb se refirió a los circuitos reverberantes de Lorente de Nó para proponer un mecanismo que mantuviera la actividad en la corteza cerebral después de que terminara el estímulo externo: el así llamado proceso autónomo central. Esto lo llevó a considerar el ensamblado celular, un circuito reverberante complejo que podía ser ensamblado por la experiencia. Los cambios en la resistencia sináptica con el aprendizaje llegaron a llamarse sinapsis de Hebb, o hebbiana. La teoría hebbiana describe un mecanismo básico de la plasticidad sináptica por medio del cual un incremento de la eficacia sináptica proviene de la estimulación repetida y persistente de la célula postsináptica. A esta teoría se le llama también la “regla de Hebb”.

En el curso de los últimos 30 años, se ha acumulado un extenso corpus de resultados experimentales sobre la plasticidad sináptica. Muchos de esos experimentos se inspiran en el postulado de Hebb que describe cómo deberá modificarse una conexión de la neurona presináptica A con la neurona postsináptica B (2):

“Cuando un axón de la neurona A esté lo suficientemente cerca de la neurona B para excitarla, o repetida o persistentemente participe en sus descargas, algún proceso de crecimiento o cambio metabólico tendrá efecto en una o ambas neuronas, de tal suerte que se incrementará la eficiencia de A como célula que ayuda a descargar a B”.

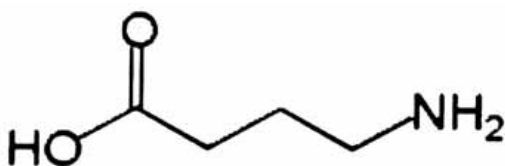


Figura 9. Acido γ -aminobutírico (GABA)

En los próximos párrafos de esta revisión veremos de qué manera podrá satisfacerse este postulado.

La teoría del etiquetado emocional

El hipocampo parece ser capaz de seleccionar los aspectos más relevantes de los menos relevantes de una experiencia específica con el objeto de transformarlos en memoria de largo plazo. Richter-Levin y Akirav han sugerido el concepto del *etiquetado (Tagging) emocional* (7). Por ejemplo, de acuerdo con este concepto, la experiencia se etiquetará como importante por medio de la activación, sobre todo, del núcleo basolateral de la amígdala en eventos emocionalmente sugerentes y se promoverá la plasticidad sináptica en otras regiones cerebrales, como el giro dentado hipocámpico (figura 8).

Se ha considerado desde hace tiempo que dos factores son esenciales en la presentación de la plasticidad de largo plazo específica de las sinapsis: la activación con éxito de un mecanismo de etiquetado independiente de la síntesis de proteínas -necesaria para la LTP- y específico de las sinapsis, y la activación de la síntesis de proteínas que no sea específica de las sinapsis. La activación de la síntesis de proteínas podrá entonces inducir plasticidad duradera sólo en aquellas sinapsis que estén etiquetadas. Se ha podido mostrar recientemente que la activación de la amígdala podía transformar la plasticidad transitoria en plasticidad de larga duración. Esto se relacionaría de modo directo con la hipótesis mencionada antes del *etiquetado emocional*, ya que la activación de este órgano podría disparar a los sistemas neuromodulatorios lo que, a su vez, reduciría el dintel de la activación del agente de etiquetado sináptico y facilitaría la transformación de memoria temprana en memoria tardía a nivel del hipocampo por acción directa amigdalina sobre este órgano (7).

GABA

El aminoácido no proteínico, ácido γ -aminobutírico (GABA), con sus subunidades receptoras GABA_{A1}R, GABA_{A2}R y GABA_{A3}R; GABA_{B1}R y GABA_{B2}R; GABA_{C1}R y GABA_{C2}R, funciona como neurotransmisor inhibitor en el hipocampo en las actividades de memoria (figura 9).

GABA y memoria

El hecho de que la memoria sea persistente subraya la importancia de comprender aquellos factores que mantienen la fuerza sináptica y previenen cambios sinápticos no deseados. Hay evidencia de que las conexiones recurrentes inhibitorias en la región CA1 del hipocampo podrían contribuir en este sentido al modular la habilidad relativa de inducción de potenciación a largo plazo (LTP, o *long-term potentiation*) o de depresión a largo plazo (LTD, o *long-term depression*) de la actividad si-

náptica, dadas por un séquito de estimulaciones a alta o baja frecuencia, respectivamente (8). Tal plasticidad sináptica parece relacionarse con los diferentes mecanismos de memoria en el ser humano.

Las reglas de presentación de las diferentes formas de plasticidad sináptica son fundamentales en la manifestación de las propiedades funcionales de las redes neurales y neuronales encefálicas. Las distintas modificaciones sinápticas son importantes durante el desarrollo y también parecen cumplir un papel fisiológico en las redes más maduras del cerebro, al grado de ser consideradas como el principal mecanismo celular subyacente al aprendizaje (2, 6). Al cambiar la fortaleza de las conexiones entre las neuronas que conforman una sinapsis, las trazas de una memoria serán codificadas y almacenadas en el Sistema Nervioso Central. En su forma más general, la hipótesis de plasticidad sináptica y memoria indica que la plasticidad sináptica dependiente de la actividad se inducirá en las sinapsis apropiadas durante la formación de la memoria y será tanto necesaria como suficiente para el almacenamiento de información subyacente al tipo de memoria mediado por el área cerebral en que se observe la plasticidad (3).

Plasticidad sináptica. Agonistas y antagonistas del GABA

La LTP ha sido un mecanismo de plasticidad sináptica muy estudiado y, como hemos mencionado, está íntimamente relacionado con diversos procesos de memoria y aprendizaje en los mamíferos. La LTP puede ser inducida con diversos patrones de estimulación a nivel sináptico; uno de ellos es combinar la estimulación presináptica de baja frecuencia con potenciales de acción postsinápticos. Así, se ha visto, en las células piramidales del área CA1 del hipocampo de ratones jóvenes de la cepa C57BL/6, que se requiere la combinación de la estimulación presináptica con tan sólo un potencial de acción postsináptico para que se induzca en ellas la LTP, mientras que en el animal adulto se necesitará aparear dicha estimulación con varios potenciales de acción para lograr tal inducción (4). Este cambio podría ser el resultado de una modificación durante la maduración de la inhibición GABAérgica. Por este mecanismo, durante el desarrollo, sería necesaria una transición a un mayor efecto despolarizador de la activación de los receptores de GABA_A con el fin de obtener la inducción de las sinapsis maduras. En esta transición ontogénica de los mecanismos de plasticidad sináptica habría también una mayor respuesta al efecto de las benzodiacepinas con la madurez en el hipocampo. Dicho efecto podría estar relacionado con aquel de la respuesta a estos fármacos y la actividad del GABA_A en la amígdala basolateral, efecto citado anteriormente.

Un baño de muscimol, agonista del GABA_A, a cortes hipocámpicos en el área CA1 aumentará la gama de frecuencias inductoras de la LTD, mientras que en presencia de picrotoxina, antagonista del GABA_A, la LTD se inducirá sólo a muy bajas frecuencias de estimulación. La inhibición recurrente que se presenta parece provenir de un ingreso GABAérgico a las neuronas piramidales de CA1. De este modo, la actividad postsináptica de potenciales de acción podría aumentar la inhibición GABAérgica por medio de la retroalimentación y favorecer así la LTD. De hecho, se ha observado que la estimulación que existe durante la activación antidrómica -o en sentido inverso al flujo nervioso- de los potenciales de acción en las neuronas piramidales inducirá la LTD, efecto que se verá bloqueado por la picrotoxina. Esta influencia de la inhibición recurrente sobre la LTP y la LTD tiene la propiedad de disminuir aquellos cambios de retroalimentación positiva que actúan sin control sobre la fortaleza sináptica. Un mecanismo de este tipo ayudaría, entonces, a mantener los patrones de fortaleza sináptica, contraponiéndose a cualquier variación momentánea de la plasticidad que pudiera alterar la activación a ese nivel (7) con un efecto evidente sobre la actividad mnemónica (figura 10).

Como ya hemos mencionado, los protocolos de estimulación de baja frecuencia provocan la LTD en presencia de picrotoxina, lo que hace pensar que la LTD pueda ser inducida con apareamientos causales de potenciales, aun cuando los receptores de GABA_A se hallen bloqueados. En un experimento en ratas, por medio de estimulación de las colaterales de Schäffer lejanas al sitio de registro, se trató de minimizar el efecto

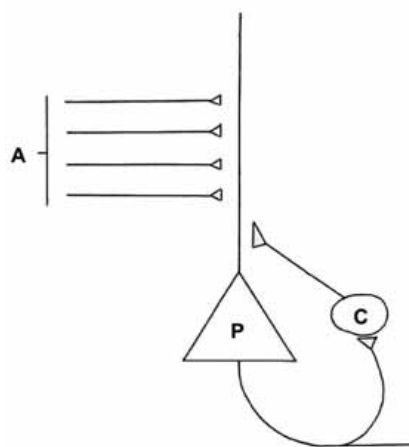


Fig.10. Circuito inhibitorio recurrente en el hipocampo. Las neuronas piramidales hipocámpicas (P) sufren potenciación de largo plazo o depresión de largo plazo por el ingreso de información excitatoria de las colaterales aferentes de Schäffer (A). A su vez, las neuronas piramidales excitarán a las interneuronas en canasta (C), las que proveerán ingreso inhibitorio recurrente GABAérgico a las neuronas piramidales.

de inhibición anterógrada, y se añadió picrotoxina en condiciones de orden de presentación temporal que provocaran la LTD cuando no hubiera droga presente. En experimentos calculados para que el inicio del potencial de acción excitador comenzara de 30 a 60 milisegundos antes que el segundo potencial, se observó LTD en siete de doce experimentos, LTP en dos experimentos y ninguna plasticidad en tres experimentos. En general, la magnitud de la depresión en presencia de picrotoxina estaba reducida en comparación con la curva testigo. Una explicación de estos resultados sería la de que, en presencia de picrotoxina, el primer potencial de acción (presináptico) del “doble” de estimulación tendría una mayor tendencia a propagarse retroactivamente, por lo que un solo potencial sería suficiente para causar LTP, en vez de LTD. Así, a pesar de que la inhibición mediada por el receptor de GABA_A no es un requisito forzoso en la producción de LTD, podría influir sobre la magnitud y las condiciones precisas de orden de presentación en las cuales se presenta la LTD o la LTP (9) y afectar las condiciones que favorecen distintos mecanismos de memoria.

REFERENCIAS

1. DUVERNOY HM: *The Human Hippocampus*. Springer, Berlin, 2005.
2. HEBB DO: *The organization of behavior*. Wiley, Nueva York, 1949.
3. MARTIN SJ, GRIMWOOD PD, MORRIS RG: Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Ann Rev Neurosci*, 23:649-711, 2000.
4. MEREDITH RM, FLOYER-LEA AM, PAULSEN O: Maturation of long-term potentiation induction rules in rodent hippocampus: role of GABAergic inhibition. *J Neurosci*, 23:1142-1146, 2003.
5. NIEUWENHUYNS R, VOOGD J, HUIJZEN C: *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*. Springer-Verlag, Nueva York, 1998.
6. RAMON Y CAJAL S: La structure fine des centres nerveux. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 55:444-468, 1894.
7. RICHTER-LEVIN G, AKIRAV I: Emotional tagging of memory formation—in the search for neural mechanisms. *Brain Res Rev*, 43:247-256, 2003.
8. STEELE PM, MAUK MD: Inhibitory control of LTP and LTD: stability of synapse strength. *J Neurophysiol*, 81:1559-1566, 1999.
9. WITTENBERG GM, WANG SS-H: Malleability of spike-timing-dependent plasticity at the CA3-CA1 synapse. *J Neurosci*, 26:6610-6617, 2006.

RESPUESTAS DE LA SECCION AVANCES EN LA PSIQUIATRIA Autoevaluación

- | | |
|-----|---|
| 1. | D |
| 2. | A |
| 3. | E |
| 4. | C |
| 5. | D |
| 6. | A |
| 7. | E |
| 8. | D |
| 9. | B |
| 10. | D |
| 11. | D |
| 12. | E |
| 13. | E |