

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

PRIMERA 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

The ability to abstract, store and recover information from the environment in order to generate new strategies to solve problems is one of the most important qualities of the human brain. We mean by strategy, the sophisticated way to solve a problem. A strategy represents in essence the refinement of a given behavior to solve a problem. A strategy could be generalized to solve different problems. The generation of strategies is subjected to the correct functioning of the brain, meaning, alertness, attention, memory among others brain processes in good stand. In this work we focus on the role of memory in the generation of strategies.

In this context, we focus on the literature concerning to memory systems, to show that different memory systems process and store different kinds of information. Therefore, the generation of a given strategy would require the participation of one system instead of other, or at least, one system would be commanding over the others. A memory system is defined as neural network consisting on a central structure communicated through afferences and efferences with others. The ones conveying information to this central structure would provide information from the internal or external environment to be interpreted and stored; while the ones that receive information from the central structure would execute its commands. Curiously, the role of central structure can be played by one structure "A" that in other conditions was under the control of a structure "B". In this condition, "B" is under the control of "A".

In this review we sought to describe the anatomic and physiologic basis of the memory systems and their participation in the expression of strategies for the solution of specific problems. In this first part, we review the literature concerning to the hippocampus and striatum. Our endeavor was to make a synthesis of the main components of the functional neuroanatomy of memory and of its specific participation in the generation and expression of strategies, and also of the influence of the light-dark cycle on the strategies resulting from the interaction of these structures. In this review we focus mainly on the basic description of memory systems and on the data obtained from intact rats and of others with lesions and subject to electrophysiological experiments.

Many studies reviewed on this first part confront subjects to situations where different solutions can be performed; basically this studies are conducted on mazes were the subject can use different kinds of information for spatial orientation. Depending on the nature of the information available or selected by the subject, investigators may infer the kind of strategy the subject is using to solve the problem. From this background, concepts such as stimulus-stimulus strategy and stimulus-response strategy have been generated. The first one consists of making associations between neutral stimuli, to make a conceptual map that guides the subject toward his/her objective. It has been related with the hippocampus function and it has been classically related to the processing, interpretation, and storage of contexts and events as well as to spatial navigation. We center our attention on studies carried out in mazes, showing that lesions or temporal inactivation of the hippocampus disturb the capacity of orientation by using spatial cues. We also review studies where the expression of spatial strategies is correlated with preferential activation of hippocampus detected with different techniques such as immunohistochemistry and microdialysis *in vivo*.

The stimulus-response strategy, on the other hand, consists on making associations between a particular stimulus and the immediate consequence of its presence. This kind of strategy has been related with the striatum, particularly with its dorsolateral region. For this section we discuss studies where lesions or inactivation of the dorsolateral striatum were performed, on rats submitted to tasks where the solution could be achieved by using stimulus-stimulus or stimulus-response strategy. In subjects with striatal dysfunction the ability to perform using a stimulus-response strategy was disrupted but not the ability to use a stimulus-stimulus strategy. In addition, we revise studies where the expression of the stimulus-response strategy is correlated with a preferential activation of the striatum over hippocampus.

We additionally discuss the interaction hippocampus-striatum to solve a spatial task. We make special emphasis in describing the hippocampal and the striatal systems as independent systems that process and store different kinds of information; therefore, they seem to alternate their activity depending on the demand of the environment. This means that if a stimulus-stimulus strategy is required, the hippocampus will govern the response of the sub-

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

Correspondencia: Dr. Oscar Prospéro García. Depto. de Fisiología, Fac. de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-250, 04510, México DF, México. Tel: (55) 56 23 2509, Fax: (55) 56 23 2395, E-mail: opg@servidor.unam.mx

Recibido: 20 de abril de 2006. Aceptado: 28 de junio de 2006.

ject, increasing its activity that will be over the activity of the striatum. The opposite will occur if a stimulus-response strategy is required. Studies in humans and rats have been performed to understand the interaction between hippocampus and striatum with similar results. Apparently hippocampus appears more active during the first stages of learning, leading behavior and being expressed as stimulus-stimulus strategy. Later, in learning, the hippocampus decreases in activity and the striatum increases, thus becoming the leader structure. This later activation of striatum has been related with the phase of learning when the task is mastered and is starting to become a habit.

Finally, we devoted special interest to describe the influence of the light-dark cycle over these systems and over the goal-oriented behavior. And as we will see on the second part of this review, the functioning of these structures may be regulated by the light-dark cycle. We will review the influence of the presence or absence of light on neurotransmitters release. We will give evidence indicating that the neurochemical modulation depends greatly on the influence of the light-dark cycle and that it results obviously in a different activity of these structures and hence the behavior.

In conclusion, when a subject is confronted with a specific problem, he/she can find the solution by using different strategies. At present, we can not say which are the mechanisms responsible for the selection of a particular strategy at a given moment, but we can say that the expression of any strategy depends on the activity of structures such as the hippocampus and the striatum. In theory each structure represents a memory system or a fundamental part of a memory system. The interaction of the different memory systems, produce a scenario where each system provides, processes, and stores different information about the environment, and this information is useful to generate and exhibit a given strategy.

On the second part of this review we will focus on the functioning and participation of the amygdala and prefrontal cortex, and the influence of the environment on the memory systems.

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

RESUMEN

Objetivo. Describir las bases anatómicas y fisiológicas de los sistemas de memoria y su participación en la expresión de estrategias para la solución de problemas específicos (estrategias adaptativas). Además, hacemos especial hincapié en la influencia del ciclo luz-oscuridad sobre los sistemas de memoria y la conducta. **Desarrollo.** En esta primera parte se hace una revisión de la bibliografía con respecto al funcionamiento anatómico-fisiológico del hipocampo, el núcleo estriado y su participación en la expresión de estrategias adaptativas. Después nos enfocamos en las ideas básicas de los sistemas de memoria y en experimentos hechos en ratas intactas y lesionadas, además de estudios electrofisiológicos. En este apartado, tratamos de hacer énfasis en el sistema hipocampal y estriatal como dos sistemas que almacenan diferentes tipos de información pero que al momento de enfrentarse a una situación determinada, ambos aportan un componente fundamental a la conducta que resolverá el problema. En la segunda parte de esta revisión nos encargaremos de analizar la influencia que ejerce el medio ambiente sobre estas estructuras, y de cómo esta influencia afecta 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 para la generación de las estrategias adaptativas.

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

INTRODUCCIÓN

La capacidad de abstraer información del medio ambiente, almacenarla, recuperarla y re-crearla para generar nuevas formas de resolver problemas es una de las cualidades más importantes de nuestro cerebro. Baste decir que somos quienes somos por lo que hacemos y porque recordamos quienes somos. Porque además, hemos aprendido una particular forma de resolver problemas. Nuestra vida se encuentra atada al correcto procesamiento de información, a la comparación de esta información con la almacenada previamente y al almacenamiento de información nueva. Todo esto matiza nuestra cotidianidad, nuestro estado de ánimo, nuestra personalidad y de forma muy importante las estrategias con las que enfrentamos al ambiente.

Para fines prácticos nos referiremos a estrategia como el refinamiento de una conducta con un objetivo específico (conducta-orientada-a-objetivo). La esencia de una estrategia es establecer una serie de reglas que puedan aplicarse para la solución de diferentes problemas. Esto hará que el sujeto reduzca el tiempo requerido para solucionarlo, por lo que será más eficiente. Parte de la función de esta regla, estrategia, es permitir que el sujeto elimine automáticamente las opciones que no se ajusten a ella. El refinamiento de una conducta-orientada-a-objetivo que generará una estrategia se adquiere con la reconsolidación. Es decir, cada vez que exhibimos una conducta-orientada-a-objetivo la podemos modificar hacia su mejoría. Es pertinente definir, antes de continuar, lo que estamos llamando aprendizaje. Se trata del proceso mediante el cual el organismo es capaz de modificar su conducta de forma adaptativa y duradera como consecuencia de una demanda del medio ambiente. La memoria, por otro lado, es el nombre que se le asigna al almacén de los recuerdos.

Para su estudio, la memoria y el aprendizaje han sido abordados desde aproximaciones conductuales hasta moleculares y genéticas. Desde los mecanismos más puntuales, como la potenciación a largo plazo o el estudio de la activación de la señalización intracelular como p-CREB y la activación genética, como c-FOS (4, 12, 13, 33), hasta el estudio de la interacción entre diferentes sistemas de memoria (19, 22, 34). El objeti-

vo de esta revisión es analizar la información disponible con respecto al funcionamiento e interacción de diferentes sistemas de memoria para resolver un problema y el fundamento fisiológico de la expresión de una estrategia y la influencia de las condiciones ambientales y fisiológicas en la expresión de las mismas.

SISTEMAS DE MEMORIA

Whithe y McDonald (34) definen a un sistema de memoria como un sistema neural con una estructura central comunicada a través de sus aferencias y eferencias, que recibe información y la procesa en una forma particular, la almacena en circunstancias determinadas e influencia la conducta. Diversos estudios en humanos, ratas y monos (1, 7, 20, 26, 29), han demostrado la existencia de diferentes sistemas de memoria que funcionan independientemente hasta cierto punto. Cada sistema se encarga de almacenar diferentes tipos de información y cada uno está representado por una estructura cerebral diferente. Además, se ha propuesto que cada una codifica diferentes niveles o características de los estímulos (31, 34).

Hasta el momento los estudios se han enfocado en el hipocampo, el núcleo estriado, la amígdala y la corteza cerebral frontal principalmente. La bibliografía muestra que el hipocampo está involucrado en el procesamiento y almacenamiento de información de tipo declarativa, también llamada explícita (9, 30, 37). Por su parte, el núcleo estriado está importantemente relacionado con el procesamiento y almacenamiento de información del tipo estímulo-respuesta (E-R), secuencias de movimientos, hábitos, habilidades y procedimientos (11, 21, 34). La amígdala ha sido propuesta como un facilitador de la función de la actividad estriatal e hipocampal (16, 23, 24). Finalmente, la corteza prefrontal se ha propuesto como el sustrato de la memoria de trabajo, un tipo de memoria que hace una representación temporal o un modelo del problema a resolver, basándose en la información sensorial presente y la información que tenemos almacenada en nuestra memoria. De esta manera se valora la mejor forma o estrategia con la cual aproximarse a la solución del problema mencionado (2).

Los estudios recientes se han enfocando en tareas que permiten observar la participación de varios sistemas de memoria en la solución del problema (3, 15, 18, 21, 22). Estas pruebas permiten que los sujetos resuelvan la tarea impuesta escogiendo una estrategia del repertorio de ellas que puedan tener. El uso de diferentes estrategias para resolver la misma tarea, refleja el uso de diferentes estructuras y consecuentemente, diferentes sistemas de memoria (3, 15, 21, 22).

SISTEMA HIPOCAMPAL

Generalidades

El hipocampo del humano mide aproximadamente 5 cm y se extiende desde el *septum* dorsal hasta la región caudal de la amígdala (28) y en la rata mide aproximadamente 4 mm de longitud (25). El hipocampo se divide para su estudio, en una parte dorsal o septal y una parte ventral o temporal. Además, se divide en los cuernos de Amón o CA, el giro dentado y el *subiculum*. Consta de dos capas de células principales, la capa de células piramidales en la región de CA 1, 2, 3 y 4 y la capa de células granulares en el giro dentado.

El hipocampo está conectado con diversas estructuras, pero la mayor vía de entrada procede de la corteza entorrinal, a través de la vía perforante que proyecta hacia el giro dentado, y hacia las regiones de CA3 y CA1. Otra vía de entrada al hipocampo proviene del *septum* a través de la fimbria fornix e inerva las regiones CA3 y CA1 principalmente. A su vez, la principal vía de salida hipocampal es a través del *subiculum* hacia áreas corticales en donde se incluyen la corteza entorrinal principalmente, y por la fimbria-fornix al *septum*, al núcleo accumbens, al complejo amigdalino y al hipotálamo.

Internamente el hipocampo se comunica a través de tres vías principales, la vía perforante, que proyecta desde la corteza entorrinal hasta las células granulares del giro dentado, después siguen las fibras musgosas que van del giro dentado hasta las células piramidales en la región CA3. Ahí se originan las colaterales de Schaffer que representan la tercera vía de comunicación y que llegan hasta las células piramidales de la región CA1. La interacción entre estas tres vías se conoce como circuito trisináptico (fig. 1).

Con respecto a la neurotransmisión hipocampal, está ampliamente documentado que el principal neurotransmisor es el glutamato. Las células piramidales de las regiones CA1, CA2 y CA3 son glutamatérgicas, además de las células granulares del giro dentado. Sin embargo, existen otros neurotransmisores que también ejercen su influencia en el funcionamiento hipocampal, por ejemplo, la acetilcolina (ACh) proveniente del *septum* a través de la fimbria fornix, el ácido gama amino butírico (GABA) liberado por axones provenientes del *septum* y por las interneuronas gabaérgicas residentes en el hipocampo, la noradrenalina (NA) proveniente del *locus coeruleus* y la serotonina (5HT) desde los núcleos del raphe. También están los neurotransmisores retrógrados, por ejemplo, el óxido nítrico (NO) y los endocannabinoides. El primero facilita la neurotransmisión, mientras que los endocannabinoides la reducen.

Función en la memoria: la estrategia estímulo-estímulo (E-E)
La función del hipocampo en la memoria comenzó a

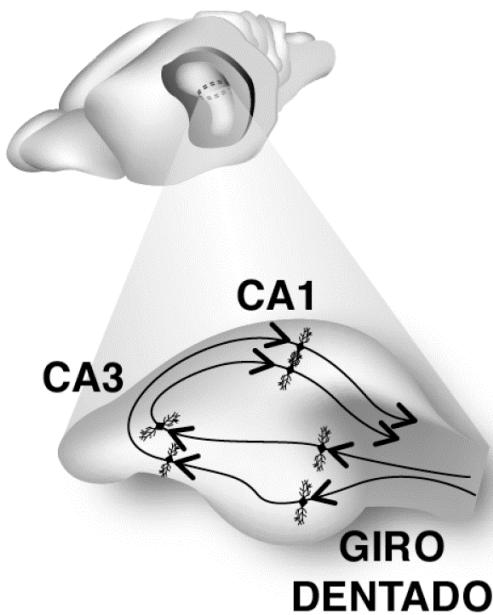


Fig. 1. Hipocampo-Círculo Trisináptico. Muestra la localización del hipocampo en el cerebro de rata. También se muestran las principales regiones del mismo, (CA1, 2 y 3 y Giro dentado). Se ejemplifican las tres sinapsis del circuito trisináptico.

entenderse gracias a los desafortunados casos de pacientes con lesiones en esta área. El más famoso de estos casos fue el paciente HM quien, por un cuadro epiléptico intratable, fue sometido a una cirugía donde se le extirpó bilateralmente gran parte del lóbulo temporal. Esta lesión incluía el hipocampo y la amígdala. El resultado fue que las crisis epilépticas ya no eran tan severas, sin embargo, tras la cirugía presentaba un problema muy específico con su memoria. El paciente estaba impedido para crear nuevos recuerdos relacionados con eventos, lugares o fechas. Al almacenamiento de este tipo de información se le llamó memoria declarativa o explícita. Sin embargo HM no mostraba problemas en la solución de tareas en donde se requería del aprendizaje de un procedimiento. A este tipo de información se le llamó no declarativa o implícita (29, 30).

Gracias a este hallazgo Larry Squire creó la clasificación que divide a la memoria en declarativa o explícita y no declarativa o implícita y que ha sido un pilar referencial en el estudio de la memoria (para revisión 31). El caso HM representó la primera evidencia de que el cerebro almacena distintos tipos de información y que están relacionados con distintas estructuras, y ésta es la base del estudio de los sistemas de memoria. Estudios posteriores llevaron el caso HM a modelos animales en primates y en roedores (5, 17, 31) y a partir de estos se pudo detectar que el hipocampo era la principal estructura responsable de la memoria declarativa.

Algunos de los trabajos pioneros en este campo utilizaban paradigmas que enfrentaban a los sujetos de

estudio a tareas en las que más de una estrategia podía llevar a la solución de un laberinto (20, 21, 22). De esta forma, utilizando el laberinto radial de ocho brazos en dos modalidades diferentes y lesionando estructuras como el hipocampo, la amígdala y el núcleo estriado, pudo observarse un déficit diferencial en la manera en la que los sujetos resolvían la tarea en forma dependiente de la estructura lesionada (14, 20).

Las lesiones en el hipocampo afectaban principalmente la capacidad de los sujetos para orientarse basándose en las claves espaciales ajenas al laberinto. Estas claves no indicaban con exactitud la posición en la que el punto meta se encontraba, por lo que son consideradas como estímulos neutros. Estas claves, como algunos cuadros o pinturas en las paredes del recinto, fungieron como un contexto general en el que se encontraba el sujeto con respecto a la meta. Al parecer el hipocampo era el responsable de que los sujetos procesaran información de estímulos neutros a partir de los cuales podían orientarse para encontrar la salida del laberinto. Este tipo de orientación se conoce como estímulo-estímulo (E-E). Con este tipo de lesión los sujetos perdían la capacidad de almacenar las relaciones entre estímulos neutros.

Sin embargo, cuando se utilizaba el mismo laberinto pero con la variable de marcar el punto meta con una clave específica hacia donde dirigirse, como la presencia de una luz, los sujetos no mostraban problema alguno para resolverlo. En este caso los sujetos no tenían que memorizar una relación entre varios estímulos neutros para construir un mapa, sino que tenían que memorizar una relación entre un estímulo clave que marcaba puntualmente el lugar al que se debía acudir, una relación entre un estímulo específico y una respuesta específica. Este tipo de orientación se conoce como estímulo-respuesta (E-R). Este hallazgo apoyó aún más la existencia de diferentes sistemas de memoria que procesan y almacenan diferentes tipos de información y además son independientes, o que al menos en circunstancias anormales (lesión) uno puede funcionar sin el otro. Este efecto diferencial en la solución del laberinto radial, fue reproducido más adelante en otros laberintos como el laberinto acuático de Morris o el laberinto en forma de T (21, 22).

Basándonos en los experimentos mencionados, en esta revisión tomaremos al hipocampo como la estructura responsable de procesar y almacenar relaciones entre estímulos neutros y que nos permite exhibir una estrategia de navegación de tipo espacial. El procesamiento de la información del tipo E-E es el responsable de proporcionar el contexto en el que los sujetos se desenvuelven. Dentro de este tipo de información se encuentran las relaciones entre acontecimientos que se suceden en tiempo y espacio. Este tipo de informa-

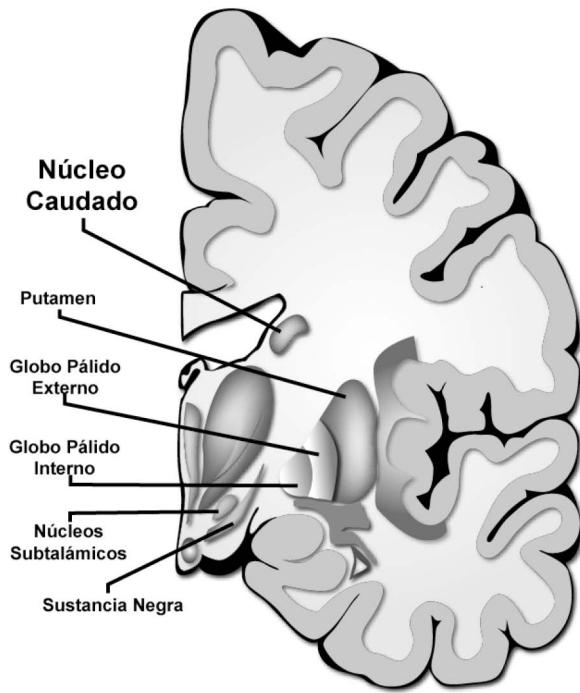


Fig. 2. Estriado. Muestra la localización de los núcleos basales en el cerebro humano. Se señalan los principales núcleos.

ción es aquélla que en la clasificación de Larry Squire es conocida como declarativa. La información declarativa o explícita es la que contextualiza a los sujetos en un lugar, en un tiempo y en una situación determinada.

SISTEMA ESTRIATAL

Generalidades

El núcleo estriado es uno de los que componen a los núcleos basales. Estos se componen de varias estructuras subcorticales interconectadas, cuyas principales aferencias van hacia la corteza cerebral, el tálamo y algunas regiones en el tallo cerebral. Recibe información principalmente de la corteza cerebral, los núcleos pedúnculo, pontino, tegmental y del tálamo. Sus cuatro principales núcleos son: el núcleo estriado, el núcleo subtalámico, el globo pálido y la sustancia negra. La principal salida de información de los núcleos basales la representan en conjunto, la sustancia negra y el globo pálido (fig. 2).

En esta revisión nos enfocaremos en el núcleo estriado por su participación en los procesos mnémicos. El estriado se divide en tres importantes regiones, el núcleo caudado, el putamen y el estriado ventral o núcleo *accumbens* (este núcleo no será discutido en esta revisión). El estriado representa la mayor entrada de información a los núcleos basales, las principales estructuras que lo inervan son el tálamo, la corteza, el

puente y la sustancia negra. Sus principales proyecciones van hacia el globo pálido y la sustancia negra (fig. 2).

Aproximadamente 90% de las células estriatales son gabaérgicas. Estas son el principal blanco de las proyecciones que llegan desde la corteza cerebral. También en el estriado se pueden encontrar una serie de interneuronas inhibidoras que son principalmente colinérgicas. Sin embargo, también hay interneuronas que contienen neuropéptido Y, somatostatina y óxido nítrico sintasa, que genera NO.

Función en la memoria: la estrategia estímulo-respuesta (E-R)
Diversos experimentos utilizando el laberinto radial, el laberinto acuático, el laberinto en forma de T y otros, han permitido esclarecer la función del estriado en la memoria. Se ha propuesto que esta estructura es parte fundamental de un sistema de memoria que procesa información diferente a la que procesa el hipocampo, y que su funcionamiento es hasta cierto punto independiente de éste (22).

Los primeros trabajos que mostraron al estriado como un sistema de memoria fueron realizados en la década de 1960 y 1970 (35, 36). Sin embargo fue hasta mediados de los años 80 y principios de los 90, que con los experimentos de disociación de sistemas de memoria, la función del estriado comenzó a esclarecerse (10, 11, 20).

En 1989 Packard y colaboradores con ayuda del laberinto radial de ocho brazos, mostraron que las lesiones del núcleo estriado afectaron sólo una versión de la tarea. El paradigma experimental estaba diseñado con dos protocolos. En el primero las ratas debían encontrar alimento en cada uno de los 8 brazos del laberinto por cada ensayo. En este caso, cada vez que una rata visitaba un brazo que ya había sido visitado en el mismo ensayo, éste era contabilizado como un error. El objetivo en esta versión de la tarea, era que los sujetos recordaran cuáles eran los brazos del laberinto en donde ya habían sido reforzados. El otro protocolo consistía en poner alimento sólo en 4 de los 8 brazos, con la diferencia adicional de que los brazos reforzados con alimento estaban señalados con una luz. Los errores eran contabilizados cada vez que las ratas entraban a un brazo que no estaba marcado con una luz. En teoría los sujetos no tenían que recordar cuáles brazos habían visitado puesto que ahora estaban marcados con una clave específica.

En este experimento se utilizaron ratas con lesiones en el núcleo estriado y ratas con lesiones en el hipocampo. Los resultados mostraron que las ratas lesionadas en el núcleo estriado no tenían problemas para resolver la tarea en la que tenían que recordar los brazos previamente reforzados, mientras que las ratas lesionadas en el hipocampo tenían serios problemas para

resolver esta versión del laberinto. Por el contrario, en la versión donde sólo eran reforzados los brazos iluminados los sujetos con lesiones hipocampales no mostraron ningún problema, mientras que los sujetos con lesiones estriatales eran incapaces de resolver la tarea de forma eficiente.

En el caso de los sujetos con lesiones estriatales, la capacidad para almacenar las relaciones entre un estímulo (luz) y una respuesta específica (acercamiento) estaba perdida. En este caso la tarea requiere una discriminación entre la presencia y la ausencia de luz relacionada con una respuesta específica. Por ejemplo acercarse al brazo marcado para obtener un reforzador. Este tipo de relaciones entre estímulos y respuestas fue abordado por Hull (8) desde la década de 1940 y ya las había denominado, aprendizaje de tipo E-R.

Después de estos experimentos, otros investigadores reprodujeron estos resultados en diferentes paradigmas (6, 7, 21, 22). Todos estos trabajos han sustentado el hecho de que el núcleo estriado es el responsable de almacenar y procesar información del tipo E-R. Adicionalmente Chang y Gold (3) han podido medir la liberación de acetilcolina en el estriado mientras las ratas están resolviendo el laberinto en T. De esta forma han observado que un aumento en la liberación de ACh en el estriado coincide con el empleo de una estrategia de respuesta (E-R). Inclusive se ha podido mostrar que un aumento en la liberación de este neurotransmisor en el estriado predice el empleo de esta estrategia (15).

De esta forma, la evidencia sustenta que el núcleo estriado es un sistema de memoria que puede funcionar independientemente del sistema hipocampal, y que se encarga del procesamiento y almacenamiento de información del tipo E-R.

La descripción hecha hasta el momento nos ayuda a entender cómo funcionan el hipocampo y el núcleo estriado de forma independiente; sin embargo, en la vida diaria estas estructuras no actúan solas. Al momento de enfrentar a un sujeto de experimentación a una situación determinada, generalmente éste cuenta con la integridad de sus funciones (incluido el hipocampo). ¿Cómo es que éstos interactúan para expresar una conducta determinada?

Estudios en humanos (27) y en ratas (3, 15) se han ocupado de este asunto con resultados similares. En ambos casos se ha presentado una tarea en la que ambas estructuras (hipocampo-estriado) pueden participar en la solución del problema; en ambas tareas se ha probado que la ausencia de una u otra estructura afecta diferencialmente la ejecución de la tarea (11, 21). En este tipo de tareas y midiendo la actividad cerebral mediante resonancia magnética funcional (en el caso de los humanos) y la liberación de acetilcolina en el

estriado e hipocampo (en el caso de las ratas) se ha podido observar que al iniciar la adquisición de la tarea el hipocampo tiene una activación preferencial sobre el estriado. Por el contrario, una vez que la tarea ya está dominada y se va volviendo más cotidiana, el estriado presenta una activación preferencial sobre el hipocampo. De esta forma la relación de estas dos estructuras no se limita a adquirir diferentes tipos de información sino a relevarse en diferentes tiempos en el proceso de aprendizaje.

Otro factor que puede influir en la forma en que los sistemas de memoria interactúan es el medio ambiente; más adelante en esta revisión (segunda parte) se revisará la influencia del ciclo luz-oscuridad (parte fundamental del medio ambiente) en la expresión de estrategias.

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. ALVAREZ P, ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR: The animal model of human amnesia: Long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:5637-41, 1994.
2. BADDELEY A: Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews*, 4:829-39, 2003.
3. CHANG Q, GOLD PE: Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J Neurosci*, 23:3001-5, 2003.
4. COLOMBO PJ, BRIGHTWELL JJ, COUNTRYMAN RA: Cognitive strategy-specific increases in phosphorylated cAMP response element-binding protein and c-Fos in the hippocampus and dorsal striatum. *J Neurosci*, 23:3547-54, 2003.
5. EICHENBAUM H: Declarative memory: Insights from cognitive neurobiology. *Annu Rev Psychol*, 48:547-72, 1997.
6. FEATHERSTONE RE, McDONALD RJ: Dorsal Striatum and stimulus-response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task. *Behav Brain Res*, 150:15-23, 2004.
7. FERNANDEZ-RUIZ J, WANG J, AIGNER TG, MISHKIN M: Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:4196-201, 2001.
8. HULL CL: *The Principles of Behavior*. Appleton-Century, Nueva York, 1943.
9. KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM: *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, Nueva York, 2000.
10. KNOWLTON BJ, MANGELS JA, SQUIRE LR: A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273:1399-1402, 1996.
11. KNOWLTON BJ, SQUIRE LR, GLUCK MA: Probabilistic classification learning in amnesia. *Learn Mem*, 2:106-20, 1994.
12. LYNCH MA: Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 84:87-136, 2004.
13. MALENKA RC: The long-term potentiation of LTP. *Nature Review*, 4:923-6, 2003.

14. McDONALD RJ, WHITE NM: A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci*, 107:3-22, 1993.
15. MCINTYRE CK, MARRIOT LK, GOLD PE: Patterns of brain acetylcholine release predict individual differences in preferred learning strategies in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 79:177-83, 2003.
16. MCINTYRE CK, POWER AE, ROOZENDAAL B, McGAUGHEY JL: Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci*, 985:273-93, 2003.
17. MISHKIN M: Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amygdaloid and hippocampus. *Nature*, 273:297-8, 1978.
18. OLIVEIRA MGM, BUENO OFA, POMARICO AC, GUGLIANO EB: Strategies used by hippocampal- and caudate-putamen-lesioned rats in a learning task. *Neurobiol Learn Mem*, 68:32-41, 1997.
19. PACKARD MG, CAHILL L: Affective modulation of multiple memory systems. *Curr Opin Neurobiol*, 11:752-756, 2001.
20. PACKARD MG, HIRSH R, WHITE NM: Differential effects of fornix and caudate nucleus on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *J Neurosci*, 9:1465-72, 1989.
21. PACKARD MG, McGAUGHEY JL: Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav Neurosci*, 106:439-46, 1992.
22. PACKARD MG, McGAUGHEY JL: Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learning Memory*, 65:65-72, 1996.
23. PACKARD MG, TEATHER LA: Amygdala modulation of multiple memory systems: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol Learn Mem*, 69:163-203, 1998.
24. PARE D: Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Progress Neurobiol*, 70:409-20, 2003.
25. PAXINOS G, WATSON C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, INC, San Diego, Nueva York, Boston, Londres, Sydney, Tokio, Toronto, 1986.
26. PENFIELD W, MILNER B: Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 79:475-97, 1958.
27. POLDrack RA, CLARK J, PARE-BLAGOEV EJ, SHOHAMY D y col.: Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, 414:546-550, 2001.
28. PRUESSNER JC, LI LM, SERLES W, PRUESSNER M y cols.: Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: Minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex*, 10:433-442, 2000.
29. SCOVILLE WB, MILNER B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20:11-21, 1957.
30. SQUIRE LR, KANDEL ER: *Memory: From Mind to Molecules*. Scientific American Library, Nueva York, 2000.
31. SQUIRE LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev*, 99:195-231, 1992.
32. SQUIRE LR: Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol Learning Memory*, 82:171-177, 2004.
33. TISCHMEYER W, GRIMM R: Activation of immediate early genes and memory formation CMILS. *Cell Mol Life Sci*, 55:564-574, 1999.
34. WHITE NM, McDONALD RJ: Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learning Memory*, 77:125-84, 2002.
35. WINOCUR G, MILLS JA: Effect of caudate lesions on avoidance behavior in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 68:552-7, 1969.
36. WINOCUR G: Functional dissociation within the caudate nucleus on rats. *J Comp Physiol Psychol*, 86:432-9, 1974.
37. ZIGMOND MJ, BLOOM FE, LANDIS SC, ROBERTS JL, SQUIRE LR: *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, 1999.