

2. SISTEMES DE MEMÒRIA

2.1. INTRODUCCIÓ

La memòria es una funció cerebral organitzada en sistemes. Tradicionalment s'han separat dos grans sistemes, amb funcions i substrat anatòmic diferenciats (Schacter i Tulving 1994; Squire i Zola, 1996).

El primer sistema és el de la memòria procedimental, també anomenada implícita o no declarativa. En aquest sistema s'inclouen l'aprenentatge d'hàbits i habilitats, el condicionament clàssic i l'instrumental, l'aprenentatge no associatiu i el *priming*. Anatòmicament, aquest és un sistema heterogeni. Diferents estructures estan relacionades amb els aprenentatges procedimentals, com per exemple els ganglis basals amb els aprenentatges d'hàbits i habilitats (Packard, Hirsh i White, 1989), el cerebel amb els condicionaments de respostes motores (Thompson i Krupa, 1994), o la amígdala amb els condicionaments emocionals (LeDoux, 1995). En d'altres casos, com el *priming*, l'aprenentatge depèn directament del neocòrtex (Milner, Squire i Kandel, 1998).

El segon sistema és el de la memòria declarativa, també anomenada memòria explícita, relacional o cognitiva. Aquest sistema inclou la memòria episòdica i la memòria semàntica (Tulving i Markowitsch, 1998), encara que recentment ha estat proposada una nova divisió en quatre categories: memòria episòdica, memòria semàntica, el sistema de representació perceptiva i la memòria de treball (Tulving, 2000). La memòria episòdica fa referència al record d'experiències passades (memòria d'episodis viscuts), mentre que la semàntica fa referència al coneixement sobre el món (memòria de fets). El sistema de representació perceptiva, per la seva part, permet el reconeixement perceptiu d'objectes, i la memòria de

treball possibilita poder mantenir una informació activa durant breus períodes de temps per tal de realitzar-hi operacions cognitives (Tulving, 2000).

En humans podem classificar una determinada memòria en un d'aquests dos sistemes responenent a una senzilla pregunta: puc representar mentalment el producte de l'acte de memoritzar? Si la resposta és afirmativa estariem davant d'un record declaratiu, i si és negativa, davant d'un record implícit (Tulving, 2000). En general, la característica principal de la memòria declarativa és la possibilitat de descriure simbòlicament la informació recordada, que té caràcter de veritat. La informació pot ser usada per fer inferències i generalitzacions, tant en els processos de pensament com en els conductuals, tot i que l'expressió conductual de la informació recordada és opcional (Tulving i Markowitsch, 1998). Així, quan en animals parlem de memòria declarativa, fem referència a models animals dissenyats per estudiar aquestes característiques en condicions de laboratori. Per la seva part, el contingut de la memòria procedimental no és accessible a la consciència i és expressat mitjançant l'execució (Squire i Zola, 1996). Per tant, la manera com recuperem la informació emmagatzemada permet diferenciar clarament els dos sistemes de memòria (Tulving, 2000).

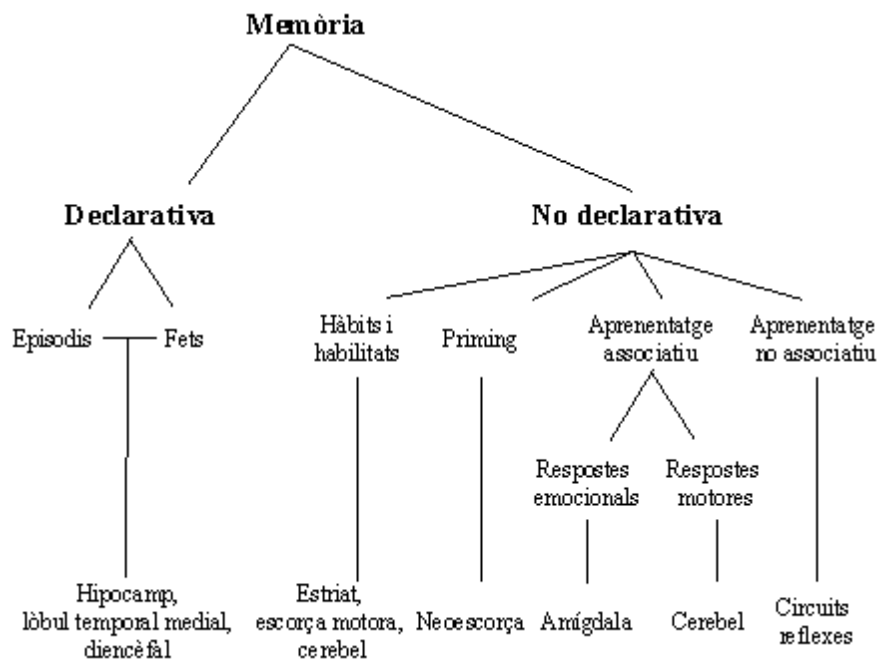


Fig. 2.1,1: Principals divisions i substrat neuroanàtmic de la memòria. Adaptat de Squire i Zola (1996).

A continuació, en els següents apartats, tractarem amb més profunditat aquests dos grans sistemes de memòria, posant èmfasi en les dues tasques d'aprenentatge que s'utilitzen en els experiments del present treball: l'aprenentatge d'alternança en laberint en T i l'evitació activa de dos sentits en *shuttle-box*.

2.2. SISTEMA DE LA MEMÒRIA DECLARATIVA

2.2.1. Anatomia

2.2.1.1. Estudis amb pacients amnèsics: primers indicis

El concepte d'amnèsia fa referència al deteriorament en la capacitat d'adquirir o recordar informació sobre episodis o fets, però els pacients amnèsics solen tenir intacta la capacitat d'adquirir informació mitjançant els sistemes de memòria no declarativa.

Sense cap mena de dubte, el cas del pacient H.M., descrit per Scoville i Milner al 1957, va permetre començar a conèixer la relació entre el lòbul temporal medial i la memòria declarativa. Aquest pacient va patir una resecció quirúrgica bilateral de les estructures temporals medials a fi de tractar unes greus crisis epilèptiques. Després de la intervenció va desenvolupar un quadre d'amnèsia anterògrada per a fets i episodis que no va remetre mai. Igualment va presentar amnèsia retrògrada per a les informacions adquirides fins a dos anys abans de la intervenció, tot i que hi ha dubtes sobre l'abast real de l'amnèsia retrògrada d'aquest pacient (Rempel-Clower, Zola, Squire i Amaral, 1996). L'extensió i poca especificitat de la lesió, però, van impedir determinar quines estructures de les afectades, entre les que es trobaven la formació hipocampal (hipocamp, gir dentat, subícle i escorça entorrinal), l'amígdala, i les escorces parahipocampal i perirrinal, eren les responsables de la pèrdua de memòria.

Anys més tard, en un treball publicat per S. Zola-Morgan, L. Squire i D. Amaral (1986), es presentava el cas del pacient R.B., que després d'un episodi d'isquèmia cerebral per parada cardíaca havia desenvolupat un quadre d'amnèsia anterògrada, tenint la resta de funcions, incloent-hi la memòria no declarativa, preservades. Al cap de cinc anys el pacient va morir, i en l'examen histològic del seu cervell es va poder observar una pèrdua de neurones selectiva i bilateral en tot el territori rostro-caudal de l'àrea CA1 de l'hipocamp. Aquesta és una àrea especialment sensible als episodis d'isquèmia cerebral, probablement a causa de l'alta excitotoxicitat del glutamat, el principal neurotransmissor de les sinapsis d'aquesta àrea (Zola-Morgan, Squire i Amaral, 1986). Aquest treball va posar de manifest dos aspectes importants: a) que l'hipocamp era un component crític del sistema de memòria declarativa, i b) degut a que la severitat de l'amnèsia del pacient R.B. era menor que la del pacient H.M., d'altres estructures temporals medials, a més de l'àrea CA1, havien de formar part del substrat anatòmic d'aquest sistema de memòria.

A partir de treballs experimentals amb primats, semblava clar que les estructures implicades en el sistema de memòria declarativa eren les de la formació hipocampal més les escorces parahipocampal i perirrinal, però no l'amígdala (Squire i Zola-Morgan, 1991). Posteriorment, l'avaluació de tres casos d'amnèsia de diferent gravetat (Rempel-Clower et al., 1996), va permetre constatar que la gravetat del quadre es relacionava directament amb l'extensió de la lesió, i que a partir de certa extensió, apareixia també amnèsia retrògrada. D'acord amb aquests autors, quan la lesió afecta únicament l'àrea CA1 de l'hipocamp el dèficit per a consolidar noves informacions és moderat, i no s'observa amnèsia retrògrada. Quan la lesió s'estén a tota la formació hipocampal, el dèficit de memòria anterògrada augmenta i apareix també un grau variable d'amnèsia retrògrada (lògicament, la gravetat de l'amnèsia depèn també de la pèrdua neuronal total a les diferents capes cel·lulars d'aquesta estructura). Finalment, si la lesió inclou també les escorces parahipocampal i perirrinal, augmenta la severitat tant de l'amnèsia anterògrada com de la retrògrada. Podem concloure, doncs, que la lesió d'una única àrea de l'hipocamp és suficient per produir un quadre d'amnèsia anterògrada, però que a mesura que la lesió afecta a més estructures del lòbul temporal medial, el quadre d'amnèsia anterògrada és més sever, apareixent també un grau variable d'amnèsia retrògrada.

Una característica de l'amnèsia retrògrada és que mostra un gradient temporal, és a dir, s'obliden les informacions recentment adquirides, però difícilment s'afectaran aquelles adquirides molt abans de la lesió. Això posa de manifest un fet de gran importància. El lòbul temporal medial és necessari per consolidar nova informació i per recordar informació adquirida fins a un cert moment. A partir d'aquest punt temporal, però, la informació emmagatzemada és independent de les estructures temporals medials, ja que la lesió d'aquest lòbul no afecta el record de memòries antigues.

2.2.1.2. Estructures del sistema de la memòria declarativa

La descripció anatòmica del lòbul temporal medial és bàsica per entendre les característiques de la memòria declarativa. En aquest lòbul trobem diferents estructures, que generalment s'agrupen sota els noms d'hipocamp (àrees CA 1 - 4, gir dentat i subicle), formació hipocampal (hipocamp i escorça entorrinal) (Mishkin, Suzuki, Gadian i Vargha-Khadem, 1997) i regió parahipocampal (escorça parahipocampal [escorça postrinal en rates] i escorça perirrinal) (Eichenbaum, 2000). Aquestes estructures estan organitzades de manera jeràrquica. La regió parahipocampal rep aferències convergents d'àrees d'associació corticals i distribueix aquestes aferències cap a l'escorça entorrinal, que a la seva vegada les projecta cap a l'hipocamp. Les escorces de la regió parahipocampal, però, no només són la principal via d'entrada d'aferències corticals a la formació hipocampal, sinó també la seva principal via de sortida, constituint, doncs, un important enllaç entre la formació hipocampal i diverses àrees d'associació cortical.

Les aferències corticals a la regió parahipocampal provenen de diferents àrees del neocòrtex d'associació unimodal i polimodal. En el cas dels primats, es considera que les escorces més ventrals, com l'àrea TE i la TEO del lòbul temporal, proporcionen les 2/3 parts de l'entrada cortical a l'escorça perirrinal, que per tant rep una important entrada d'informació referent a les característiques dels estímuls, tant de tipus visual com d'altres modalitats sensorials (Burwell i Eichenbaum, 1999; Zola i Squire, 1999; Suzuki i Amaral, 1994a). Per la seva part, l'escorça parahipocampal, rep les entrades corticals d'àrees de processament dorsal, com l'escorça parietal posterior, l'escorça retrosplenial, l'escorça prefrontal dorsolateral o de la

part dorsal del solc temporal superior (Suzuki i Amaral, 1994a), molt implicades en la codificació de la localització espacial dels estímuls (Mishkin et al., 1997).

Les escorces parahipocampal i peririnal projecten a diferents subdivisions de l'escorça entorrinal (Burwell i Eichenbaum, 1999; Suzuki i Amaral, 1994b), que a la seva vegada envia eferències a l'hipocamp. L'escorça entorrinal, però, també rep aferències directes del corrent de processament dorsal (Brown i Aggleton, 2001), de la mateixa manera que l'hipocamp rep aferències directes de les escorces parahipocampal i peririnal (Suzuki i Amaral, 1990).

Pel que fa a les eferències hipocampals, aquestes parteixen del subicle, i poden dirigir-se tant a àrees corticals com subcorticals. Les eferències corticals van dirigides a l'escorça entorrinal i posteriorment a les escorces parahipocampal i peririnal, i les àrees del neocòrtex que reben aferències hipocampals són les mateixes que hi envien informació. És a dir, l'hipocamp envia informació de tornada a les escorces de la regió parahipocampal, que a la seva vegada, envien eferències a les mateixes àrees corticals d'on prové la informació d'entrada al sistema (Eichenbaum, 2000).

Les connexions subcorticals es realitzen a través del fòrnix, un feix de fibres que connecta l'hipocamp amb dues importants estructures diencefàliques, els cossos mamil·lars de l'hipotàlem i els nuclis talàmics anteriors. Aquests últims, reben també informació provinent de l'hipocamp de manera indirecta a través del feix mamil·lotalàmic. Les projeccions des dels nuclis talàmics anteriors estan menys definides. Sembla que existeixen projeccions de tornada vers l'hipocamp i escorces temporals adjacents principalment a través del feix cingolat, de manera que les estructures diencefàliques poden afectar sobre el processament de la informació al lòbul temporal medial. Altres eferències diencefàliques projecten a les escorces prefrontal i cingolada (Aggleton i Brown, 1999). En qualsevol cas, les connexions entre el lòbul temporal medial i el diencefèl no es limiten a les proporcionades pel fòrnix. L'escorça peririnal projecta, independentment de l'hipocamp, a estructures diencefàliques, concretament al nucli dorsomedial del tàlem, que a la seva vegada té importants connexions amb l'escorça prefrontal. D'aquesta manera, s'estableixen dos circuits independents de connexió entre el lòbul temporal

medial i el diencèfal, units en tot cas per l'escorça entorrinal, que participa en els dos sistemes de connexió (Aggleton i Brown, 1999).

A part d'aquest subsistema de processament de la informació independent de l'hipocamp format per les connexions entre l'escorça perirrinal i el nucli dorsomedial del tàlem, el nucli del processament de la informació declarativa és el circuit trisinàptic, ja que l'hipocamp és el destí final de totes les aferències que arriben al lòbul temporal medial. Aquest circuit s'inicia amb la via perforant, és a dir, amb els axons que projecten de l'escorça entorrinal al gir dentat. Els axons de les cèl·lules granulars del gir dentat (*mossy fibers*) estableixen sinapsis excitadores amb les cèl·lules piramidals de l'àrea CA3, que a la seva vegada projecten els seus axons (col·laterals de *Schaeffer*) a l'àrea CA1. Finalment, el subicle rep els axons provinents de l'àrea CA1, i envia de nou la informació a l'escorça entorrinal, tancant així el circuit (Zola-Morgan et al., 1986). El processament de la informació per aquest circuit trisinàptic permet que es posin en relació diferents aferències sensorials corresponents a múltiples estímuls. Aquest fet és degut a que en comparació amb d'altres zones de l'escorça, les cèl·lules piramidals de l'hipocamp mostren un alt grau d'interconnexió, el que facilita que s'estableixin connexions entre els diferents inputs d'entrada (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro i Tanila, 1999; Hasselmo i McClelland, 1999).

2.2.1.3. Subdivisions anatòmico-funcionals de la memòria declarativa

En general es considera que si bé el lòbul temporal medial és el substrat neuroanatòmic de la memòria declarativa, les diferents estructures que hi formen part poden tenir diferents funcions, encara que hi ha opinions força crítiques amb aquest punt de vista (Zola i Squire, 1999). La principal problemàtica està centrada en si l'hipocamp és una estructura crítica per a tots els subtipus de memòria declarativa o si hi ha funcions d'aquest sistema independents de l'hipocamp i dependents d'altres estructures del lòbul temporal medial. Estudiarem ara les principals subdivisions de la memòria declarativa, així com el seu possible substrat neuroanatòmic.

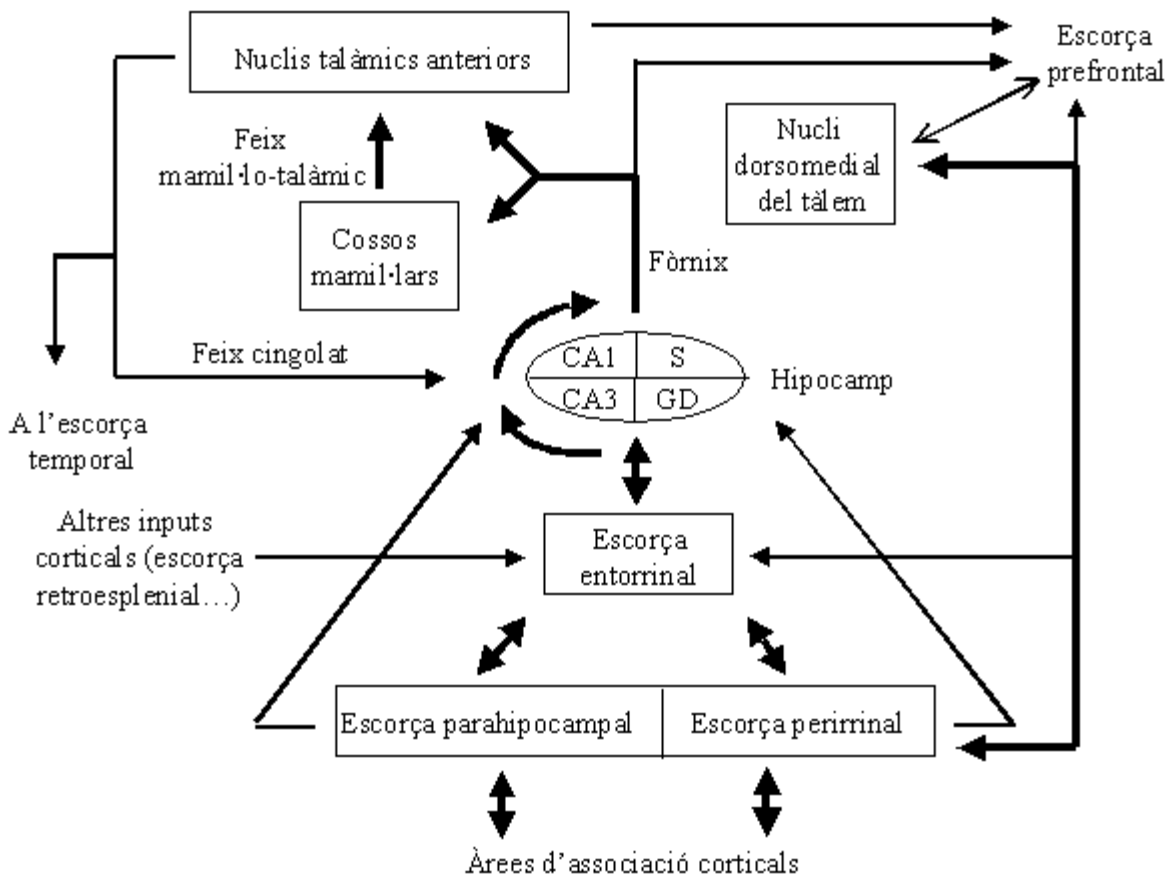


Fig. 2.2,1: Representació esquemàtica de les principals estructures del lòbul temporal medial i el diencèfal relacionades amb el sistema de memòria declarativa. El gruix de les línies està en relació amb la importància de les connexions. GD:Gir Dentat, S:Subicle. Adaptat de Aggleton i Brown (1999).

A. Memòria episòdica i memòria semàntica

Alguns autors (Squire i Knowlton, 2000) consideren que la memòria episòdica i la memòria semàntica estan igualment afectades en els casos d'amnèsia. Segons aquests autors, els pacients amb dany selectiu a l'hipocamp, com ara el pacient R.B. (Zola-Morgan et al., 1986), mostren dèficit tant per a la memòria d'episodis com per a la memòria de fets, però de menor severitat que els pacients amb lesions més extenses.

Altres autors, però, han posat en dubte que aquests dos tipus de memòria funcionin de manera paral·lela i tinguin el mateix substrat neuroanatòmic. Tulving i Markowitsch (1998) proposen que la relació entre els dos tipus de memòria és d'inclusió, sent la memòria episòdica una

extensió de la semàntica que s'aconsegueix afegint-li a aquesta última referències espacials i temporals. D'aquesta manera, una lesió del sistema semàntic hauria d'afectar necessàriament a l'episòdic, però no al contrari. Aquesta teoria va rebre un important suport empíric amb el treball de Vargha-Khadem, Gadian, Watkins, Connelly, Van Paesschen i Mishkin (1997), on es mostrava el cas de tres pacients amnèsics des de la infància. La seva lesió es limitava a l'hipocamp, i per tant tenien problemes per a recordar episodis, però sorprenentment tenien un coneixement de fets normal. És a dir, mostraven dèficit de memòria episòdica però no de memòria semàntica. Això va portar a proposar que si bé la memòria episòdica depèn clarament de l'hipocamp, la memòria semàntica podria dependre de la regió parahipocampal i ser independent de l'hipocamp.

A més del diferent substrat neuroanatòmic, Tulving i Markowitsch (1998) proposen que els dos tipus de memòria van acompanyats per diferents estats de consciència a l'hora de recuperar la informació. La recuperació de la informació episòdica va acompanyada d'un tipus de consciència anomenada autoonètica, mentre que la recuperació de la informació semàntica va acompanyada de la consciència noètica. Aquest diferent estat de consciència és el que permet diferenciar el record d'un episodi personal del record d'un fet impersonal. A la recuperació d'una memòria episòdica se la denomina *record (remembering)*, mentre que a la recuperació d'una memòria semàntica se la denomina *saber (knowing)* (Tulving i Markowitsch, 1998). Segons aquests mateixos autors, la consciència autoonètica (i per tant la memòria episòdica) és exclusiva dels éssers humans. Alguns autors, però, han mostrat l'existència de memòria episòdica en d'altres espècies animals (Griffiths, Dickinson i Clayton, 1999).

Els resultats de Vargha-Khadem et al. (1997) han estat interpretats de manera diferent per aquells que defensen un substrat neuroanatòmic comú per a les memòries episòdica i semàntica. Segons Eichenbaum (1997), la memòria episòdica i la memòria semàntica no depenen de diferents substrats anatòmics, sinó que ambdues són conseqüència del funcionament de l'hipocamp. Aquesta estructura codifica diferents episodis de conducta, relacionant-los entre si mitjançant els elements comuns que comparteixen i diferenciant-los mitjançant els específics. Degut a que són presentats repetidament, però, els elements comuns

poden relacionar-se entre si independentment del seu marc contextual (episòdic), i d'aquestes relacions neix el sistema de memòria semàntica (Eichenbaum, 1997; Eichenbaum et al., 1999). Així doncs, segons aquest autor, els tres casos presentats al treball de Vargha-Khadem et al. (1997) tenen una lesió a l'hipocamp no prou important perquè s'afecti la memòria semàntica, però si per no poder diferenciar episodis complexos de material declaratiu presentats una única vegada (Eichenbaum, 1997).

La possible separació anatòmica entre els sistemes de memòria episòdica i semàntica encara és avui en dia objecte de controvèrsia. Més endavant en aquest mateix capítol reprendrem algun dels aspectes tractats en aquest apartat, com la diferència entre *recordar* i *saber* o el model de funcionament de l'hipocamp proposat per Howard Eichenbaum.

B. Memòria de reconeixement

Un dels models experimentals més usats per valorar la memòria declarativa ha estat sens dubte el de (no) aparellament demorat a la mostra. En aquest tipus de tasca, després d'una demora variable entre l'estímul de mostra i els estímuls de test, els subjectes han de respondre segons un judici d'ocurrència prèvia d'un dels ítems presentats. És el que s'anomena memòria de reconeixement (Murray, 2000).

Al igual que passava amb la memòria semàntica, no hi ha acord entre els autors en fins a quin punt es pot considerar a la memòria de reconeixement com un subsistema diferent dins la classificació general de la memòria declarativa, independent de l'hipocamp. Alguns autors consideren que la memòria de reconeixement i el record episòdic estan igualment afectats en pacients amnèsics amb lesions limitades a l'hipocamp (Reed i Squire, 1997), mentre que d'altres consideren que la memòria de reconeixement està preservada en aquests mateixos pacients (Aggleton i Brown, 1999). Aquest mateix desacord s'observa al revisar treballs realitzats amb d'altres espècies animals amb el test de (no) aparellament demorat a la mostra. Per un costat hi ha els autors que consideren que la participació de l'hipocamp és essencial per resoldre aquesta tasca tant en primats no humans (Zola, Squire, Teng, Stefanacci, Buffalo i

Clark, 2000) com en rates (Clark, Zola i Squire, 2000), mentre que per l'altre hi ha els que aporten evidències experimentals en sentit contrari, en primats no humans (Murray i Mishkin, 1998) i en rates (Mumby, Wood i Pinel, 1992).

Possiblement l'hipocamp sigui crític per a la memòria de reconeixement quan es treballa amb configuracions espacials (Wan, Aggleton i Brown, 1999) o amb associacions d'estímuls (Brown i Aggleton, 2001), però en general les evidències apunten a l'escorça perirrinal com l'estructura crítica per resoldre tasques de reconeixement i, fins i tot, per resoldre tasques d'associació estímulo-estímulo (Murray i Bussey, 1999). Els registres electrofisiològics de l'escorça perirrinal mostren que hi ha neurones que modifiquen la seva resposta en funció de la recència, familiaritat o novetat dels estímuls, el que permet resoldre diferents tipus de tasques de reconeixement, mentre que es detecten molt poques neurones hipocampals que mostrin aquesta conducta en les mateixes proves (Brown i Aggleton, 2001).

El tipus de reconeixement que suporta l'escorça perirrinal s'ha anomenat *familiaritat*, i és diferent del record episòdic, que també permet reconèixer (Brown i Aggleton, 2001). És a dir, es pot reconèixer sense saber on s'ha vist aquest estímulo (*familiaritat*), o es pot reconèixer *recordant* exactament quan i on hem vist l'estímulo. Aquesta diferència entre record episòdic i reconeixement defineix dos sistemes de memòria declarativa amb diferent substrat neuroanatòmic dins del lòbul temporal medial (vegeu la figura 2.2,1):

- 1) l'hipocamp i les seves connexions subcorticals, principalment amb els nuclis anteriors del tàlem, com a substrat neuroanatòmic de la memòria episòdica. La seva lesió, per tant, produeix amnèsia per aquest tipus d'informació.
- 2) l'escorça perirrinal, i les seves connexions directes amb el nucli dorsomedial del tàlem, com a substrat neuroanatòmic de la memòria de reconeixement basada en la sensació de *familiaritat* dels estímuls presentats (Aggleton i Brown, 1999).

Fora del lòbul temporal medial, les àrees d'associació corticals juguen un paper molt important

en la percepció diferencial de cada tipus d'estímul i en determinats aspectes de la memòria a curt termini. L'escorça perirrinal, a més, manté la traça d'aquests estímuls durant períodes de temps suficientment llargs per a reconèixer els familiars després de llargues demores, fins i tot quan s'hi afegeix informació interferent (Eichenbaum, 2000). En qualsevol cas, la lesió d'aquestes estructures afectarà, per raons diferents, l'execució en tasques de reconeixement del tipus (no) aparellament demorat a la mostra. La lesió de l'hipocamp, en canvi, no tindrà efecte sobre aquest tipus de tasques. Això no vol dir, però, que en condicions normals aquesta informació no sigui processada pels circuits hipocampals, i per tant, pugui ser usada en situacions que requereixen una recuperació de la informació que vagi més enllà de la familiaritat.

Segons alguns autors partidaris de la divisió anatòmica entre memòria episòdica i memòria semàntica, la sensació de *familiaritat* podria ser el mateix que el *saber* (*knowing*), que, com hem comentat a l'apartat anterior, en humans es relaciona amb la memòria semàntica. Per tant, s'ha proposat que la memòria de reconeixement independent de l'hipocamp podria considerar-se un model animal de memòria semàntica (Murray, 2000). Segons aquests autors, la informació que recull l'escorça perirrinal només fa referència a les característiques dels estímuls, però al convergir amb la informació sobre la seva contextualització, provinent de l'escorça parahipocampal, sorgeix la memòria episòdica. L'hipocamp, l'estructura situada al cap d'amunt de la jerarquia del lòbul temporal medial, és el lloc on es produeix aquesta suposada convergència (Mishkin et al., 1997).

2.2.2. Processament de la informació a l'hipocamp

2.2.2.1. Formació d'episodis de memòria

La formació de les memòries episòdiques és un dels temes clau en l'estudi del sistema de memòria declarativa. En general, sembla que l'hipocamp forma aquestes memòries gràcies a la capacitat que té d'associar estímuls discontinus, tant temporalment com espacial

(Wallenstein, Eichenbaum i Hasselmo, 1998). Les característiques anatòmiques i morfològiques del lòbul temporal medial fan que això sigui possible. En primer lloc, degut a que està situat al cap d'amunt de la jerarquia anatòmica del lòbul temporal medial, en l'hipocamp convergeixen les entrades que, a través de les escorces parahipocampals i entorrinal, provenen de les diferents àrees d'associació del neocòrtex. D'aquesta manera, es pot considerar l'hipocamp com una estructura que codifica qualsevol estímul o conducta realitzada pel subjecte que sigui rellevant (Eichenbaum et al., 1999), o més concretament, qualsevol experiència sobre la qual hagi posat atenció (Morris i Frey, 1997). En segon lloc, les entrades corticals es distribueixen àmpliament al llarg de l'eix longitudinal de l'hipocamp de manera topogràfica, de manera que cada cèl·lula piramidal rep una combinació diferent d'inputs. Existeixen, a més, circuits d'associació longitudinals que permeten connexions recurrents entre les cèl·lules hipocampals.

Partint d'aquesta organització anatòmica del lòbul temporal medial en general, i de l'hipocamp en particular, Eichenbaum et al. (1999) han proposat un model de com el processament de la informació a l'hipocamp dona lloc a la formació d'episodis de memòria. Aquest model aconsegueix donar una mateixa explicació a les troballes experimentals amb animals i a les dades clíniques obtingudes per la neuropsicologia. Segons aquest model, la unitat bàsica d'un episodi de memòria és l'esdeveniment, i diferents esdeveniments units de forma seqüencial formen un episodi de memòria. Per últim, existeixen representacions nodals que uneixen els episodis entre si, construint una xarxa de memòria. Anem a veure cadascun d'aquests aspectes per separat.

A. Codificació d'esdeveniments

Quan una combinació particular d'inputs activa una cèl·lula dins un període de cooperació hebbiana (200mseg), els pesos d'aquestes sinapsis sobre la cèl·lula es modifiquen per processos de potenciació a llarg termini. D'aquesta manera, els inputs corticals que codifiquen diferents característiques de l'ambient (intern o extern) poden codificar-se conjuntament a nivell hipocampal si es coactiven durant aquest període cooperació hebbiana. Això correspon

a la codificació d'un **esdeveniment**. Diferents neurones piramidals codificaran esdeveniments diferents degut a la diversitat d'inputs inicials i a la història de coactivacions que ha experimentat la cèl lula.

La codificació d'un esdeveniment no es produirà si no es repeteix de manera sistemàtica, encara que aquestes codificacions poden formar-se amb molt poques repeticions del mateix patró de coactivació (Eichenbaum et al., 1999). Per exemple, sembla que sota algunes circumstàncies fisiològiques és més fàcil induir potenciació a llarg termini, el que permet la codificació dels esdeveniments. Així, quan es registra ritme theta (4-10Hz) a l'hipocamp és més fàcil induir potenciació a llarg termini a les sinapsis hipocampals, en un procés que sembla dependre de l'activació dels receptors GABA_B. De manera interessant, aquest ritme theta s'observa de manera clara durant el son paradoxal, les situacions d'aprenentatge i durant la conducta exploratòria (Wallenstein et al., 1998).

B. Codificació de seqüències

Un episodi de la nostra experiència està compost per diferents esdeveniments units en seqüència temporal. En aquest punt es planteja el problema de com unir entre si diferents esdeveniments si no es donen conjuntament durant la finestra de coactivació hebbiana. Això sembla possible, però, gràcies a que algunes de les neurones piramidals no s'activen només durant un esdeveniment puntual, sinó de manera més perllongada en el temps durant una **seqüència** d'esdeveniments. L'existència d'aquestes neurones ha estat demostrada mitjançant registres electrofisiològics (Eichenbaum et al., 1999). Aquestes cèl lules poden fer de pont i unir els diferents esdeveniments que conformen un episodi, ja que es coactiven amb d'altres cèl lules que codifiquen tant esdeveniments puntuals com seqüències d'esdeveniments. En l'àmbit dels models computacionals també ha estat proposat que el patró de connexions recurrents excitadores que s'observa entre les cèl lules piramidals de CA3 estableix en aquesta àrea una xarxa de neurones interconnectades que possibilita l'associació d'esdeveniments (Wallenstein et al., 1998).

C. Formació d'una xarxa de memòria

Diferents episodis poden contenir esdeveniments comuns. Per exemple, en el recorregut que acabo de fer des de l'ordinador fins al telèfon per respondre la trucada d'un amic, he passat pel passadís dels despatxos. Per aquest mateix passadís passo cada vegada que vaig al laboratori (uns altres episodis) i aquest amic m'ha trucat també en d'altres episodis. Cadascun d'aquests esdeveniments comuns està codificat de la mateixa manera al meu hipocamp, i al unir-se seqüencialment amb d'altres esdeveniments, formarà part de diferents episodis de memòria. De fet s'ha comprovat com algunes neurones hipocampals codifiquen combinacions concretes d'estímuls, conductes i llocs que són comuns a diferents tipus d'assajos (Wood, Dudchenko i Eichenbaum, 1999). Gràcies a aquests esdeveniments comuns, o **nodals**, els diferents episodis estaran també units entre si, podent passar d'un a l'altre quan necessitem recordar diferents experiències. Els esdeveniments no comuns als que estan units aquests esdeveniments nodals permeten diferenciar de manera clara els dos episodis de memòria. Al contrari que les representacions dels esdeveniments i les seqüències, les representacions nodals necessiten de varies repeticions per ser codificades com a tals (Eichenbaum et al., 1999).

Segons aquest model, les cèl·lules de lloc (*place cells*) que es poden registrar a l'hipocamp no són *només* cèl·lules de lloc, sinó cèl·lules que codifiquen qualsevol experiència del subjecte, encara que algunes d'elles, certament, poden codificar la localització de l'individu respecte a claus externes. Aquest model també ens permet explicar perquè tant les tasques espacials, en les que el subjecte passa de manera successiva per diferents esdeveniments puntuals, com les tasques demorades, en les que el subjecte ha d'unir diferents episodis de memòria, són un bon model animal de memòria episòdica. A la figura 2.2,2 es representa esquemàticament aquest model.

2.2.2.2. Consolidació de la memòria a llarg termini

Des dels primers treballs amb pacients amnèsics va quedar clar que l'amnèsia anterògrada solia anar acompanyada d'un grau variable d'amnèsia retrògrada. Aquesta amnèsia retrògrada mostra

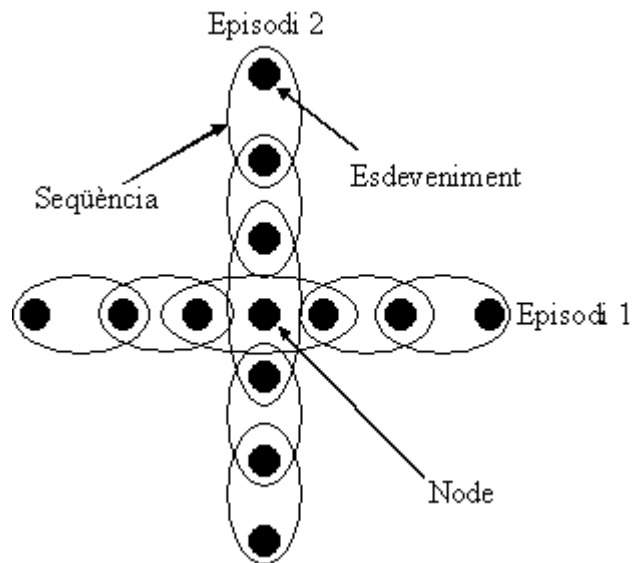


Fig. 2.2,2: Model d'Eichenbaum et al. (1999) de com l'hipocamp aconsegueix unir estímuls separats en el temps o l'espai. A mesura que experimentem un episodi de conducta, les aferències que arriben a l'hipocamp, es codifiquen en forma d'esdeveniments si coincideixen durant el període de cooperació hebbiana. Aquests esdeveniments són enllaçats gràcies a neurones que codifiquen seqüències d'esdeveniments, que mitjançant els mateixos mecanismes moleculars de la potenciació a llarg termini que den unides a d'altres cèl·lules que codifiquen esdeveniments puntuals o seqüències d'esdeveniments, configurant-se així un episodi de memòria. Les representacions nodals són esdeveniments comuns a diferents episodis que ens permeten passar d'un episodi a un altre. El risc de confusió entre episodis s'evita gràcies a les representacions no nodals a les que estan associades els esdeveniments nodals. Adaptat d'Eichenbaum et al. (1999).

un gradient temporal, és a dir, es perden les memòries declaratives adquirides poc abans de l'inici del quadre mentre que les memòries més antigues no es deterioren. Això ens permet pensar que l'hipocamp no és el lloc d'emmagatzemament les memòries a llarg termini. El seu paper és temporal, facilitant el pas progressiu de la informació al neocòrtex, on molt probablement quedi emmagatzemada a llarg termini (Milner et al., 1998). D'aquesta manera, a l'hora de recuperar una informació farem ús de l'hipocamp només si no està consolidada. Això és el que es va observar en un estudi on dos grups de ratolins eren entrenats durant 9 dies en un laberint radial de 8 braços. El primer grup feia una prova de retenció als 5 dies i el segon als 25, i immediatament després els cervells eren autorradiografiats. En la prova de retenció als 5 dies es va observar un augment en l'activitat metabòlica de l'hipocamp dorsal i ventral, el subicle i l'escorça entorrinal, mentre que en la prova de retenció als 25 dies no s'observava

activitat en aquestes àrees, però si a l'escorça temporal, frontal i cingolada anterior. Aquests resultats mostren com les zones activades al recuperar la informació són diferents al cap de 5 o 25 dies de l'aprenentatge, indicant que durant la consolidació s'ha produït un desplaçament de la traça de memòria des de les estructures de la formació hipocampal cap a àrees corticals (Bontempi, Laurent-Demir, Destrade i Jaffard, 1999).

Del que es tracta és d'aconseguir que el patró d'associacions que s'ha establert a l'hipocamp es pugui traspasar al neocòrtex. Per això necessitem que es formin noves connexions entre neurones del neocòrtex que reproduïxin les que s'han format a l'hipocamp, i per tant, un cop establertes, ja no es necessiti més d'aquesta estructura per recuperar la informació. És a dir, el que es proposa és l'existència de dos sistemes d'aprenentatge, un ràpid, centrat a l'hipocamp, i un lent, al neocòrtex, i que depèn del primer (Alvarez i Squire, 1994; Squire i Alvarez, 1995). L'existència d'aquests dos sistemes assegura que les informacions recent adquirides no s'interfereixin per les ja consolidades (McClelland, McNaughton i O'Reilly, 1995).

Així doncs, la funció de l'hipocamp seria doble. En primer lloc, les seves neurones associen les aferències provinents del neocòrtex de manera que es formin episodis de memòria, i en segon lloc, aquestes associacions s'han de traspasar al neocòrtex. Sembla que aquestes dues funcions poden correspondre a dos modes de funcionament de l'hipocamp que estan regulats per les aferències colinèrgiques provinents de l'àrea septal medial. El primer mode de treball és el de d'enregistrament, i correspondria a la formació d'episodis de memòria. En aquest mode l'hipocamp rep aferències colinèrgiques provinents de l'àrea septal medial, i s'observa el ritme theta (4-10Hz) característic de les situacions de vigília activa i conducta exploratòria (Wallenstein et al., 1998). Això facilita la codificació d'informació a l'hipocamp, però impedeix les interaccions d'aquesta estructura amb d'altres àrees corticals, impeding que les noves informacions es vegin interferides per les ja consolidades (Hasselmo, 1999).

El segon mode de treball de l'hipocamp és el de reproducció. Durant aquest mode l'hipocamp queda lliure del control colinèrgic, i s'observen ràfegues d'activació cel·lular irregular, per exemple durant el son d'ones lentes o la vigília relaxada (Sutherland i McNaughton, 2000). En

aquest estat s'observa una reactivació del mateix patró d'activacions que s'havia produït durant la fase d'enregistrament, és a dir, una reproducció de l'experiència (Buzsaki, 1998; Sutherland i McNaughton, 2000). Al no haver-hi control colinèrgic, es desinhibeixen els circuits que connecten l'hipocamp amb la regió parahipocampal i les escorces d'associació (Hasselmo, 1999), de manera que es podran formar associacions en aquestes últimes estructures que reproduïxin el patró de connexions hipocampals.

Segons Eichenbaum et al. (1999), en primer lloc les aferències que la regió parahipocampal rep de l'hipocamp causen la coactivació de neurones parahipocampals, permetent que es desenvolupin representacions nodals i seqüencials en aquesta regió. En aquest moment, podem considerar que l'episodi de memòria s'ha consolidat a la regió parahipocampal, i per tant, és independent de la formació hipocampal. Tot seguit, es poden desenvolupar connexions nodals i seqüencials als circuits de les escorces d'associació mitjançant un mecanisme anàleg al que ha permès la consolidació de la informació a la regió parahipocampal. A partir d'aquest moment, l'episodi de memòria passa a ser totalment independent del lòbul temporal medial (Eichenbaum et al., 1999). Les dades clíniques recolzen aquest model de consolidació de la informació per etapes anatòmicament diferenciades. En pacients amnèsics en els que la lesió s'estén a la regió parahipocampal s'observa una amnèsia retrògrada més severa que en aquells que tenen la lesió limitada a la formació hipocampal, i la pèrdua és encara més severa si afecta a àrees d'associació corticals (Rempel-Clower et al., 1996).

Aquest procés de consolidació suposa la integració de les noves memòries en circuits corticals ja formats, de manera que aquests circuits es poden anar reorganitzant durant força temps (McClelland et al., 1995). Una informació estarà totalment consolidada quan la integració de nova informació no alteri les parts rellevants de la seva organització, és a dir, quan s'assoleixi un estat asimptòtic en la integració d'informació. Això es pot aconseguir en dies, setmanes o anys, en funció del número d'episodis amb els que la informació pugui interactuar i de la freqüència amb que usem aquesta memòria (Eichenbaum et al., 1999).

2.2.3. Tasques d'aprenentatge hipocamp dependents

Tradicionalment, l'hipocamp ha estat considerat una estructura crítica per processar i recordar informació espacial i contextual. La lesió d'aquesta estructura, o de les seves vies de sortida d'informació, com el fòrnix, afecta l'aprenentatge de tasques com els laberints radials, els laberints d'aigua o els condicionaments contextuais (vegeu la revisió de Jarrad, 1993). A més, aquestes observacions conductuals van ser recolzades a nivell electrofisiològic amb el descobriment de les cèl·lules de lloc (*place cells*) (O'Keefe i Dostrovsky, 1971, cfr. Eichenbaum et al., 1999), el que va fer que es considerés que l'hipocamp contenia una representació neural de l'espai físic, o el que és el mateix, un mapa cognitiu (O'Keefe i Nadel, 1978). Les tasques de reconeixement, per la seva part, tot i dependre del lòbul temporal medial, no s'inclouen entre les tasques d'aprenentatge animal sensibles a la lesió de l'hipocamp, pel que semblava que la complexitat de la memòria episòdica de l'ésser humà pogués ser modelada únicament amb aprenentatges espacials, o a la inversa, que es pogués entendre la memòria episòdica de l'ésser humà com un tipus de memòria espacial. Tanmateix, les noves teories sobre la funció de l'hipocamp han permès desenvolupar noves tasques d'aprenentatge hipocamp dependents i interpretar de manera diferent els efectes de la lesió de l'hipocamp en tasques d'aprenentatge espacial. Anem ara a repasar els principals aprenentatges hipocamp dependents, fent especial atenció a l'utilitzat en el nostre segon experiment.

2.2.3.1. Associació d'esdeveniments discontinus temporalment

Rawlins (1985) va proposar que moltes de les tasques sensibles a les lesions de l'hipocamp contenen una discontinuïtat temporal en el seu disseny. Per exemple, en un experiment de discriminació temporal, les rates amb lesions al fòrnix aprenien sense dificultat a respondre al final d'un interval de temps determinat en presència d'un estímul discriminatiu. Ara bé, quan l'interval de temps es dividia en dos retirant momentàniament l'estímul discriminatiu, les rates control podien sumar els dos períodes de temps separats i respondre correctament al final de l'interval, mentre que les rates lesionades ignoraven la primera part de l'interval i iniciaven l'estimació temporal després de la interrupció (Meck, Church i Olton, 1984).

La tasca de discontinuïtat temporal més estudiada, però, és el condicionament de traça. En aquest tipus de condicionament clàssic, s'introdueix una breu demora entre l'estímul condicionat i l'incondicionat. Els animals amb lesions a l'hipocamp mostren un important dèficit en l'adquisició d'aquest tipus de condicionament (Ross, Orr, Holland i Berger, 1984). En humans amnèsics també s'ha observat aquest dèficit, estant conservada l'adquisició d'un condicionament demorat. A més, en subjectes control, mentre que el condicionament demorat pot ser adquirit inconscientment, el condicionament de traça només és adquirit si el subjecte és conscient de l'associació, el que vincula clarament aquest tipus de condicionament amb el sistema de memòria declarativa (Clark i Squire, 1998).

2.2.3.2. Aprenentatge de configuracions

Alguns autors han proposat que l'hipocamp és una estructura que permet associar estímuls, i per tant és crítica en l'aprenentatge de configuracions (Sutherland i Rudy, 1989). Per exemple, les rates amb lesions hipocampals no poden aprendre a discriminar una situació en la que es reforça la presentació d'una llum o un to per separat però no es reforça la presentació conjunta dels dos estímuls, el que demostra que no s'han format una representació dels dos estímuls associats i únicament els han codificat per separat (Rudy i Sutherland, 1989).

Les associacions entre estímuls poden ser de diferents tipus, però, i sembla poder distingir-se el paper de l'hipocamp de la regió parahipocampal. En un aprenentatge de parells associats d'olors en rates (Bunsey i Eichenbaum, 1993), els subjectes amb lesió a la regió parahipocampal i a l'hipocamp no podien aprendre a discriminar entre les associacions reforçades (per exemple, A-B, C-D) i les no reforçades compostes pels mateixos estímuls però aparellats de forma diferent (per exemple, A-C, B-D). Quan la lesió es limita l'hipocamp, però, s'observa una sorprenent *facilitació* d'aquesta discriminació (Eichenbaum, Shoenbaum, Young i Bunsey, 1996). Aquests resultats suggereixen que la regió parahipocampal pot combinar els estímuls presentats seqüencialment, sense demora, i codificar-los com un únic esdeveniment de manera fusionada en una representació configuracional. L'hipocamp, en canvi, sembla associar els estímuls a la memòria, de manera que són codificats per separat i

s'associen en funció de les relacions rellevants, encara que no es presentin seqüencialment (Eichenbaum et al., 1996). D'aquesta manera, la lesió de les dues estructures impedirà qualsevol tipus d'aprenentatge de configuracions, però la lesió de l'hipocamp pot facilitar la discriminació entre A-B i A-C, ja que aquests parells han estat codificats com estímuls únics i diferents entre sí a la regió parahipocampal.

El paper de l'hipocamp en l'aprenentatge de relacions entre estímuls s'ha vist també en tasques de transmissió social de preferències alimentaries (Bunsey i Eichenbaum, 1995). En aquest tipus de tasca, un subjecte experimental interacciona amb un demostrador. El demostrador acaba de consumir un menjar, i a l'interaccionar amb el subjecte experimental li transmet l'olor del menjar acabat de consumir juntament amb una olor característica de l'alè de les rates (disulfur de carboni). A l'assaig de prova s'ofereixen al subjecte experimental diferents aliments, un dels quals és el consumit prèviament pel demostrador. Les rates amb lesió a l'hipocamp no mostren preferència pel menjar consumit pel demostrador, però si ho fan les rates control, ja que les dues olors de l'alè del demostrador han estat associades, però codificades de manera independent, el que permet reconèixer el menjar consumit pel demostrador en absència del disulfur de carboni.

2.2.3.3. Tasques d'expressió flexible de la memòria

Les proves descrites fins ara mostren com la funció de l'hipocamp és la de relacionar diferents esdeveniments entre sí, que poden estar separats en el temps i ser associats a la memòria segons les seves característiques rellevants. D'això es deriva que aquestes associacions tindran una característica bàsica, clau en totes les memòries hipocamp dependents: l'expressió flexible. Per flexibilitat entenem la possibilitat d'usar les memòries enregistrades en unes determinades circumstàncies per resoldre nous problemes (Eichenbaum et al., 1999). Per exemple, es pot entendre la situació de transmissió social de preferències alimentaries com una prova d'expressió flexible de la memòria, ja que al subjecte experimental primer se li presenta l'olor del menjar consumit pel demostrador juntament amb una altra olor, però després l'haurà de reconèixer sense aquesta altra olor, és a dir, en una situació que no ha experimentat mai.

Considerarem en aquest apartat les tasques espacials com un cas particular de proves d'expressió flexible de la memòria. S'han desenvolupat, però, proves no espacials per provar aquesta expressió flexible de l'aprenentatge. Anem a repassar primer aquestes últimes.

A. Aprenentatges no espacials

Aquestes tasques es basen en ensenyar als subjectes alguna relació entre estímuls mitjançant un aprenentatge independent de l'hipocamp, com un condicionament. Un cop els subjectes han adquirit aquesta premissa bàsica es fa un assaig de test en el que es demana fer un ús flexible de la informació adquirida. Anem a veure dos exemples.

A un subjecte se li pot ensenyar que B sempre serà reforçat si va precedit per A, i que C sempre ho serà si va precedit per B. Els subjectes amb lesió hipocampal poden aprendre aquesta tasca, ja que les associacions entre estímuls consecutius, com hem comentat, són independents de l'hipocamp. Quan es demana als subjectes, però, si C estarà reforçat quan va precedit d'A (inferència transitiva) o si B estarà reforçat quan va precedit de C (inferència de simetria), els subjectes amb lesió hipocampal mostren una execució molt inferior a la dels subjectes control, propera a l'atzar, ja que els parells A-C i C-B no han estat presentats seqüencialment, i per tant han de ser associats a l'hipocamp (Bunsey i Eichenbaum, 1996).

En un altre treball, s'ensenyava als subjectes una relació serial ordenada entre una sèrie d'estímuls, de manera que $A > B$, $B > C$, $C > D$ i $D > E$. Els subjectes amb lesió hipocampal poden aprendre a preferir el primer estímulo de cada parell, però fallen a l'hora de resoldre si $B > D$, ja que mai se'ls havia presentat aquesta parella d'estímuls i l'única manera de resoldre aquesta situació és relacionant estímuls de diferents episodis (Dusek i Eichenbaum, 1997). De manera interessant, les lesions del fòrnix *faciliten* la resolució de tasques de disseny transvers (*transverse patterning tasks*), en les que el subjecte ha de resoldre situacions del tipus A^+ vs B^- , B^+ vs C^- , C^+ vs A^- , ja que impliquen no fer inferències transitives (Bussey, Warburton, Aggleton i Muir, 1998).

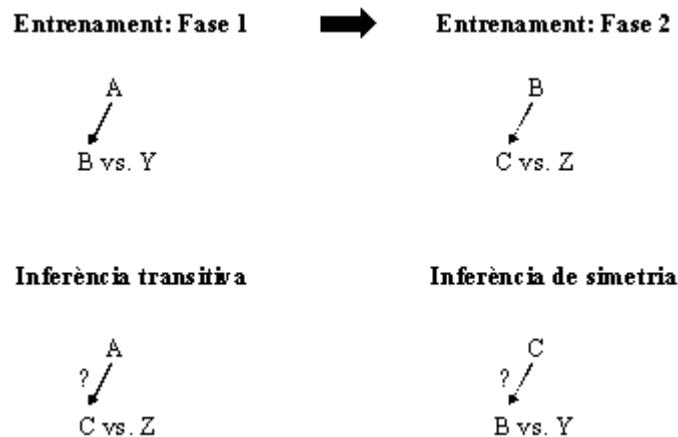


Fig. 2.2,3: Esquema del disseny experimental de Bunsey i Eichenbaum (1996). Davant de la presentació de B vs. Y, es reforçava B si anava precedit d'A (fase 1), i davant de la presentació de C vs. Z es reforçava C si anava precedit de B (fase 2). Els subjectes amb lesió hipocampal poden associar aquests estímuls ja que estan presentats seqüencialment. A la prova d'inferència transitiva es demanava als subjectes que associessin A amb C, que es relacionaven a través de B, pel que calia unir diferents episodis d'aprenentatge. A la prova de simetria es comprovava si els subjectes havien codificat els estímuls del parell B-C de forma independent, i per tant eren capaços de reconèixer la seva presentació inversa (C-B). En els dos casos es tracta de proves d'expressió flexible de la memòria, que els subjectes amb lesió a l'hipocamp no poden resoldre. Adaptat de Bunsey i Eichenbaum (1996).

B. Aprenentatges espacials

Com hem comentat, les lesions de l'hipocamp o del fòrnix dificulten l'adquisició d'aquestes tasques (Jarrad, 1993). Segons la teoria del mapa cognitiu (O'Keefe i Nadel, 1978), això és degut a que la lesió impossibilita la formació d'un mapa que representi les relacions espacials entre els diferents estímuls de l'ambient i el subjecte, de manera que es puguin realitzar els càlculs necessaris per a la navegació. Segons aquest punt de vista, els subjectes amb lesions hipocampals només podran resoldre les tasques espacials amb l'ajuda de claus locals, però no fent ús de claus distals. S'ha observat, però, com animals amb lesions al fòrnix poden resoldre una tasca espacial com el laberint d'aigua de Morris guiant-se per claus distals (Eichenbaum, Stewart i Morris, 1990). El que caracteritza la conducta d'aquests subjectes lesionats és la inflexibilitat de la seva resposta, mostrant una execució molt inferior als subjectes control quan

s'usen múltiples punts de sortida o s'eliminen algunes de les claus ambientals, però una execució normal quan els assajos reproduïxen exactament les condicions inicials en que va ser adquirit l'aprenentatge (Eichenbaum et al., 1990).

Així doncs, els aprenentatges espacials poden ser considerats un tipus concret d'aprenentatge flexible. En aquest cas, al llarg dels diferents assajos els subjectes experimenten una sèrie d'episodis en un mateix context, de manera que quan tenen experiències sobreposades amb totes les parts de l'ambient, es formen codificacions nodals que capturen les regularitats contextuals al llarg dels episodis. Aquestes representacions nodals uneixen els episodis entre si, permetent la navegació dels animals, és a dir, la possibilitat d'usar rutes no experimentades prèviament, com drecceres o marrades. Aquesta capacitat de *navegar* per l'espai, és a dir, de fer un ús flexible de la memòria, és el que caracteritza els aprenentatges espacials hipocamp dependents, de manera que no podem estar segurs de si el subjecte està resolent una tasca espacial fent ús del seu hipocamp fins que no posem a prova aquesta capacitat de resposta flexible (Eichenbaum et al., 1999; Eichenbaum et al., 1990).

2.2.4. Tasques d'alternança en laberint en T

2.2.4.1. Descripció de la tasca

Aquest és un tipus de tasca espacial sensible a la lesió de l'hipocamp. En ella els subjectes poden realitzar dos tipus de resposta, anar a la dreta o anar a l'esquerra. La demanda de memòria crítica per resoldre aquesta tasca consisteix en recordar després d'una demora variable quina localització s'ha visitat a l'assaig anterior i visitar la contrària a l'assaig en curs. Els subjectes han d'usar les claus espacials presents a l'habitació experimental per guiar la seva conducta

Aquestes tasques es poden realitzar seguint dos procediments: continu o forçat. En el cas del continu, cada assaig és a la vegada *mostra* i *test*, és a dir, en principi el subjecte tria a quin braç

entrar, i al següent assaig ha d'alternar la resposta. La resposta en aquest segon assaig serveix de mostra pel tercer, i així successivament. En el cas del procediment forçat, cada assaig es compon de dues carreres. La primera carrera és de *mostra*, i en ella es força al subjecte a entrar a un braç concret impedit l'entrada a un dels braços,. A la segona carrera, o fase de *test*, es dóna al subjecte la possibilitat de triar a quin braç vol entrar, havent d'alternar la resposta. L'augment de la demora entre les fases de *mostra* i *test*, o la introducció d'informació interferent durant aquesta demora, dificulta l'execució d'aquesta tasca, especialment als subjectes amb lesió a alguna de les estructures cerebrals crítiques per a la seva resolució, com el fòrnix (Tonkiss, Feldon i Rawlins, 1990).

2.2.4.2. Tipus de memòria necessàries per resoldre la tasca

En qualsevol dels dos procediments, continu o forçat, per a la resolució de la tasca el subjecte ha de fer ús de diferents tipus d'informació, emmagatzemada a la memòria de treball o la memòria de referència. Primer de tot ha d'aprendre la regla d'alternança, informació que s'emmagatzema a la memòria de referència. A aquesta mateixa memòria també emmagatzemarà l'aprenentatge de les relacions entre els estímuls presents a l'habitació experimental. Si bé l'aprenentatge d'una regla d'alternança no depèn críticament de la funció de l'hipocamp quan no hi ha demora entre la fase de *mostra* i la fase de *test* (Winocur, 1985), per poder fer un ús flexible, que permeti una *navegació* amb èxit, de l'aprenentatge de les relacions entre els estímuls de l'habitació, es necessita críticament de la funció de l'hipocamp (Eichenbaum et al., 1990).

En segon lloc, l'animal ha de fer servir una informació que varia a cada assaig, la de l'última posició visitada a la fase de *mostra*, que s'emmagatzema a la memòria de treball (Steckler, Drinkenburg, Sahgal i Aggleton, 1998). Poden existir dubtes entre si l'animal *reconeix* o *recorda* l'última posició visitada. Aquesta diferència és important, ja que com hem vist a l'apartat 2.2.1.3., el reconeixement i el record episòdic poden dependre de subsistemes diferents dins del sistema general de memòria declarativa (escorça perirrinal i hipocamp respectivament). A les proves de reconeixement, tipus (no) aparellament demorat a la mostra,

el subjecte no pot decidir quina resposta fer fins que s'inicia la fase de test, ja que fins aquest moment no té tota la informació necessària. En les proves d'alternança en laberint en T, en canvi, tota la informació que necessita el subjecte per respondre correctament ja ha estat presentada a la fase de mostra, pel que es considera que aquesta és una prova de record i no de reconeixement (Steckler et al., 1998). Per fer ús de la informació de la última posició visitada, sembla que es formarien episodis de memòria que codifiquessin l'última localització visitada, i que en base a aquesta codificació, discriminessin a la fase de *test* entre aquells assajos en cal girar a la dreta i aquells que cal girar a l'esquerra. Aquesta demanda de la tasca, al igual que l'aprenentatge de les relacions entre els estímuls contextuais, també seria clarament dependent de la funció de l'hipocamp.

2.2.4.3. L'alternança en laberint en T és una tasca hipocamp-dependent: evidències experimentals

Diferents evidències experimentals de tipus conductual, neurofisiològic i neuroanatòmic semblen recolzar la idea de que l'aprenentatge d'alternança és una tasca de record episòdic dependent de l'hipocamp. En l'àmbit conductual, per exemple, Dudchenko, Wood i Eichenbaum (2000) van dissenyar una tasca d'alternança espacial en una plataforma, en la que els subjectes, que partien sempre del mateix punt, podien triar entre dues localitzacions de la plataforma, constants al llarg de tot l'experiment, per buscar el reforçador enterrat en uns pots de sorra. Es va observar que el nivell d'encert dels subjectes amb lesió hipocampal era diferent en funció de si es prenia com a criteri de resposta la primera localització a la que el subjecte s'aproximava, o si pel contrari es considerava com a resposta la primera localització a la que el subjecte buscava el reforçador dins del pot. En el primer cas, els subjectes amb lesions hipocampals responien pràcticament a l'atzar, però en el segon cas la seva execució millorava significativament, encara que continuava sent inferior a la del grup control. Aquest fet sembla indicar que aquests subjectes tenien dificultats per a *recordar* l'última posició visitada, però que quan s'hi aproximaven, podien *reconèixer* si era o no la correcta (Dudchenko et al., 2000).

Pel que fa a les evidències neurofisiològiques, el registre de l'activitat de neuronal de

l'hipocamp mentre els subjectes realitzen aquest tipus de tasca, detecta cèl·lules que només estan actives quan l'animal està recorrent el braç llarg del laberint, és a dir, quan el subjecte encara no ha triat la localització que visitarà, però que discriminen entre els assajos en que s'ha de girar a la dreta i els que s'ha de girar a l'esquerra per tal d'obtenir reforçador. Aquestes cèl·lules, doncs, no són només cèl·lules de lloc, sinó que codifiquen una part de diferents episodis de memòria en funció de l'última resposta que s'ha efectuat, el que sembla indicar que la codificació d'episodis de memòria que realitzen les neurones de l'hipocamp és el que permet unir amb èxit les fases de mostra i test d'aquesta tasca (Wood, Dudchenko, Robitsek i Eichenbaum, 2000).

Per últim, a la taula 2.2,1, es citen diferents treballs experimentals que mostren com les lesions que afecten sobre l'execució d'una tasca d'alternança en laberint en T són les de l'hipocamp o aquelles estructures diencefàliques i del lòbul temporal medial que s'hi relacionen i són importants pel sistema de memòria episòdica (Aggleton i Brown, 1999). Les lesions que només afecten a estructures del sistema de memòria de reconeixement, en canvi, no tenen cap efecte sobre l'execució d'aquesta tasca.

Treball	Estructura lesionada	Efecte sobre la tasca
Aggleton, Hunt i Rawlins (1986); Dudchenko et al. (2000)	Hipocamp	Empitjora l'execució
Neave, Lloyd, Sahgal i Aggleton (1994)	Fòrnix	Empitjora l'execució
Aggleton, Hunt, Nagle i Neave (1996)	Nuclis anteriors del tàlem	Empitjora l'execució
Neave, Nagle i Aggleton (1997)	Cossos mamil·lars	Empitjora l'execució
Neave et al. (1997)	Feix cingolat	Empitjora l'execució
Tonkiss et al. (1990)	Àrea septal medial	No efecte
Ennaceur, Neave i Aggleton (1996)	Escorça perirrinal	No efecte
Hunt i Aggleton (1991)	Nucli dorsomedial del tàlem	No efecte

Taula 2.2,1: Efectes sobre l'alternança en laberint en T de la lesió de diferents estructures temporals medials, diencefàliques i frontals o de les seves vies de connexió.

En conclusió, podem dir que a la tasca d'alternança en laberint en T s'avalua el *record*, i no el *reconeixement*, que els subjectes tenen de la última posició visitada. Aquesta informació és processada per l'hipocamp i d'altres estructures temporals medials i diencefàliques que s'hi relacionen i formen part del subsistema de memòria episòdica dins el sistema general de la memòria declarativa. A més, aquesta tasca ens permet també plantejar situacions en que sigui necessari fer un ús flexible de la informació sobre les relacions entre estímuls emmagatzemada a la memòria de referència, el que permet assegurar-nos de que els subjectes necessiten de la funció de l'hipocamp per tenir una execució amb èxit. En el segon experiment d'aquest treball hem usat una tasca d'aquest tipus, amb una última fase pensada per avaluar la flexibilitat de resposta, el que ens assegura poder estudiar els efectes del tractament d'AEIC sobre un aprenentatge hipocamp dependent.

2.3. MEMÒRIA NO DECLARATIVA: L'EVITACIÓ ACTIVA DE DOS SENTITS

2.3.1. Concepte i tipus de memòria no declarativa

Sota el nom de memòria no declarativa, o implícita, s'engloba un conjunt de diferents formes de memòria no conscients. Bàsicament, aquestes memòries impliquen canvis en hàbits, habilitats i en la manera de respondre als estímuls com a conseqüència de l'experiència. Aquests canvis permanents en l'execució és el que justifica l'ús del nom memòria, encara que no es tingui accés conscient als episodis previs d'aprenentatge (Schacter i Tulving, 1994).

Algunes formes de memòria no declarativa, com la implicada en els aprenentatges no associatius (habitució i sensibilització) o en el condicionament clàssic, són filogenèticament molt antigues i estan ben desenvolupades en animals que no tenen hipocamp, com els invertebrats. Les seves bases cel·lulars i moleculars han estat molt ben estudiades (Hawkins i Kandel, 1984). En vertebrats també ha estat molt ben estudiat el condicionament clàssic de respostes motores. Els treballs de Thompson sobre el condicionament del tancament de la

parpella en conills han posat de manifest que les vies implicades en aquest tipus d'aprenentatge inclouen el cerebel i nuclis troncocefàlics, i que la traça de memòria es forma i s'emmagatzema al cerebel (Thompson i Krupa, 1994). Altres tipus de memòries no declaratives estudiades en animals han estat els models de por condicionada, dependents de l'amígdala (LeDoux, 1995) o la memòria d'hàbits, dependent del nucli caudat (Packard, Hirsh i White, 1989).

En humans s'han estudiat també diverses tasques. Potser una de les més estudiades ha estat el *priming*. Consisteix en mostrar als subjectes llistes de paraules o de material no verbal per després presentar fragments incomplets d'aquesta informació per tal que el subjecte els completi. El fenomen del *priming* s'observa en la tendència a completar la informació fent ús del material prèviament presentat (Warrington i Weiskrantz, 1968). També s'han usat tasques que impliquen l'aprenentatge de regularitats, com els aprenentatges d'habilitats perceptomotores, de gramàtiques artificials o de categorització i abstracció de prototips (Squire i Zola, 1996). Totes aquestes formes d'aprenentatge estan preservades en pacients amnèsics, i molt probablement depenguin de canvis plàstics en les mateixes àrees corticals responsables de la percepció i anàlisi dels materials estudiats (Milner et al., 1998).

En humans també s'ha estudiat l'aprenentatge d'hàbits i els aprenentatges emocionals. Per estudiar la memòria d'hàbits, o de tendències gradualment adquirides específiques per a un conjunt d'estímul que guien la conducta, s'ha fet servir la tasca de classificació probabilística. Al igual que s'ha observat en animals, és dependent del nucli caudat, com demostra el fet de que estigui alterada en pacients amb lesions a aquesta estructura, com malalts de Huntington o Parkinson (Knowlton, Mangels i Squire, 1996). Per últim, alguns treballs han mostrat també com l'amígdala és responsable dels aprenentatges emocionals en humans (Cahill, Haier, Fallon, Alkire, Tang, Keator, Wu i McGaugh, 1996).

En conclusió, podem dir que les diferents formes de memòria no declarativa impliquen a les regions responsables de la percepció i anàlisi dels materials presentats, juntament amb algunes estructures crítiques per a la formació de tipus concrets d'aprenentatge (cerebel, caudat o

amígdala). En qualsevol cas, són memòries independents de la formació hipocampal, ja que totes elles estan conservades en pacients amnèsics amb lesions al lòbul temporal medial i algunes d'elles es poden observar en invertebrats, que no tenen formació hipocampal.

Sens dubte, però, els sistemes de memòria no declarativa interactuen entre ells i amb el sistema de memòria declarativa. Potser l'exemple més clar és el de l'amígdala, una estructura crítica per a la formació de memòries emocionals no declaratives (LeDoux, 1993), que també és important per a modular la formació de la memòria en d'altres sistemes (McGaugh, Cahill i Roozendaal, 1996). Per exemple, en humans, ha estat demostrat el seu paper en la consolidació de la memòria declarativa en condicions d'activació emocional (Adolphs, Cahill, Schul i Babinsky, 1997).

En el següent apartat ens centrarem en un condicionament instrumental on l'aprenentatge emocional hi juga un important paper: l'evitació activa de dos sentits (EV2). Aquesta tasca no declarativa és l'utilitzada en el primer experiment del present treball.

2.3.2. L'evitació activa de dos sentits: el paradigma conductual

En les tasques d'evitació activa, el subjecte ha d'aprendre a executar una determinada resposta per evitar un càstig. La presentació del càstig sol anar precedida per un **senyal d'alarma**, que indica el moment en que s'ha de realitzar la resposta. Si bé al començament el subjecte *fui*g de l'estimulació aversiva (generalment un xoc a les potes), les repetides associacions entre el senyal d'alarma i l'estimulació aversiva permeten que el subjecte respongui al senyal d'alarma i pugui així *evitar* l'estimulació aversiva conseqüent (el xoc). De tota manera, la presència de senyals d'alarma explícits no és necessària perquè els subjectes aprenguin a evitar l'estimulació aversiva, com es pot veure en els models d'evitació no assenyalada, o tipus Sidman.

L'evitació activa es pot estudiar amb diverses proves de conducta, però potser la més usada és l'evitació activa de dos sentits (EV2). En aquesta prova el subjecte és entrenat en una gàbia de

dos compartiments (*shuttle-box*), i ha d'aprendre a canviar de compartiment després del senyal d'alarma (per exemple, un to) per tal d'evitar un xoc elèctric a les potes. L'animal pot rebre el xoc a qualsevol dels dos compartiments, i el que es reforça és la resposta de canviar de compartiment.

2.3.3. Teories explicatives de l'EV2

2.3.3.1. Teories basades en el condicionament

A. Teoria dels dos factors

Proposada inicialment per Mowrer i Miller (Gray, 1993; Tarpy, 1980), la teoria dels dos factors va ser la primera que va intentar explicar la conducta d'EV2 considerant que es tractava d'una resposta complexa composta per un condicionament clàssic i un condicionament instrumental. Segons aquesta teoria, degut a les repetides associacions, el senyal d'alarma que precedeix al xoc (estímul incondicionat, EI) es converteix en un estímul condicionat (EC) de por. La teoria continua afirmant, especialment després de les modificacions fetes per Schoenfeld (1950, cfr. Tarpy, 1980), que la conducta d'evitació és una resposta instrumental que es veuria reforçada més per la desaparició de l'EC que no per la no-aparició de l'EI. En suport d'aquesta idea, s'ha observat que l'evitació de l'EI només permet que s'aprengui la conducta d'evitació si va acompanyada per la desaparició de l'EC després de l'execució de la resposta (Kamin, 1957).

Aquesta explicació suposava un gran problema pels teòrics de l'aprenentatge. Si el que manté la conducta d'evitació és la por a l'EC, quan el subjecte ja ha après ha evitar l'EI, aquesta por a l'EC s'hauria d'extingir per les repetides no associacions amb el xoc, desapareixent també la conducta d'evitació. Degut a això la teoria dels dos factors va ser revisada, i es van introduir els **senyals de seguretat** com una variable implicada en l'aprenentatge d'EV2. Aquests senyals apareixen contingentment a la resposta instrumental d'evitació i poden ser tant estímuls explícits com les conseqüències físiques de la resposta d'evitació o l'absència o finalització del

senyal d'alarma (l'EC). Adquireixen les seves propietats reforçants per l'associació amb períodes lliures d'estimulació aversiva. Per tant, podem explicar el manteniment de la conducta d'evitació per les característiques reforçants (reforçadors secundaris) dels senyals de seguretat. Perquè es doni conducta d'EV2, doncs, és necessari un primer període durant el qual augmenta la por, i en el que, per la seva associació amb el xoc, es condiciona aversivament el senyal d'alarma. Posteriorment, la presència de senyals de seguretat inhibeix aquesta por, mantenint-se la resposta d'evitació per les característiques apetitives adquirides per aquests senyals (Gray, 1993).

Experimentalment s'ha pogut demostrar tant que la por a l'EC disminueix al llarg de les sessions (Kamin, Brimer i Black, 1963), com que els senyals de seguretat poden reforçar conductes instrumentals, comportant-se com a reforçadors secundaris (Kinsman i Bixenstine, 1967). Igualment, s'ha pogut comprovar com la presència de senyals de seguretat explícits facilita l'adquisició de la conducta d'EV2 (Morris, 1975). Aquests senyals de seguretat són en realitat EC inhibitoris (EC⁻) de la resposta de por. Tal i com van mostrar Rescorla i LoLordo (1965), al igual que un estímul associat amb un xoc elèctric adquireix propietats aversives, un estímul que s'associa amb l'absència d'aquest xoc (EC⁻) pot produir una reducció condicionada de la por. De fet, durant l'EV2, la por a l'EC no disminueix al llarg de les sessions si no hi ha senyals de seguretat que la inhibeixin (Starr i Mineka, 1977).

B. Teoria del condicionament clàssic

Bolles (1972) va proposar que la conducta d'evitació activa podia ser explicada com un condicionament clàssic, sense cap component instrumental. Segons la teoria desenvolupada per aquest autor, les respostes de fugida-evitació són respostes incondicionades davant d'estímuls aversius, i l'elecció d'un tipus de resposta depèn de la situació determinada. Tot i que algunes dades experimentals recolzen aquesta teoria, (per exemple, s'adquireix més ràpidament una resposta d'evitació que consisteixi en córrer d'un compartiment a un altre que una que consisteixi en prémer una palanca), altres dades fan que sigui una teoria incompleta. Kamin (1956), va demostrar que quan la resposta d'evitació no finalitza la presentació de l'EI i/o de

l'EC, el condicionament clàssic entre aquests estímuls no és suficient per aprendre una tasca d'EV2. Més recentment, Amorapanth, LeDoux i Nader (2000), en una tasca d'evitació activa, observen una resposta condicionada de petrificació, que mitjançant un aprenentatge instrumental és substituïda per una resposta de fugida.

C. Teoria del condicionament instrumental

Alguns autors han mostrat com la conducta d'evitació pot ser un aprenentatge instrumental, sense que hi intervingui el condicionament clàssic. Si bé els dissenys utilitzats no usen directament un aprenentatge d'EV2, les seves conclusions sobre el paper dels senyals d'alarma i els senyals de seguretat és d'interès teòric per explicar la conducta d'EV2. Aquests treballs intenten mostrar com l'adquisició d'una conducta d'evitació és possible sense que aquesta es vegi reforçada per la desaparició d'un senyal d'alarma o per la presentació d'un senyal de seguretat. De fet, en alguns treballs no queda massa clar quin és l'estímul que reforça la conducta d'evitació. Herrnstein i Hineline (1966) van mostrar com un grup de rates aprenia a prémer una palanca per reduir la freqüència en que rebien una estimulació aversiva constant no predida, però en cap cas no evitaven totalment aquesta estimulació. Igualment, en un experiment posterior, Mellitz, Hineline, Whitehouse i Laurence (1983), van ensenyar a un grup de rates a prémer una palanca per reduir la duració total d'una sessió durant la qual rebien estimulació aversiva.

Potser és l'experiment de Taub i Berman (1968, cfr. Gray, 1993) el que va oferir un exemple de conducta instrumental pura, que no es veu reforçada per la desaparició del senyal d'alarma ni per la presentació d'un senyal de seguretat. En aquest experiment, realitzat amb mones *rhesus*, un xoc elèctric anava precedit per un soroll de molt curta durada, que finalitzava sempre abans de l'execució de la resposta, pel que la seva desaparició no podia reforçar la conducta d'evitació. A més, els autors van impedir que les mones rebessin cap mena de senyal de seguretat sobre la seva conducta, ja que els impedien veure la seva pròpia resposta d'evitació (que consistia en enretirar l'extremitat) i rebre aferències propioceptives o sensorials d'aquesta extremitat mitjançant la lesió de les vies sensorials. Tot i això, les mones van aprendre a

realitzar la resposta d'evitació: és a dir, una resposta motora es va reforçar per la no-presència de xoc.

D'acord amb Gray (1993), el que tenen en comú aquests treballs és que es contradiuen amb un dels postulats bàsics de la psicologia des dels temps de Pavlov; que les associacions es formen quan es posen en contacte determinats esdeveniments en un moment concret (Pavlov, 1973). En els dos primers treballs, els animals aprenen a realitzar una conducta per les seves conseqüències a llarg termini, i en el tercer, s'associa una resposta amb la no-presència d'un estímul. Com hem comentat a l'apartat anterior, des de la neurociència cognitiva es veu l'hipocamp com una estructura cerebral capaç de suportar associacions entre esdeveniments discontinus (Wallenstein et al., 1998), pel que pot estar jugant un paper important en l'adquisició d'aquests tipus de resposta d'evitació. De tota manera, tal i com afirma Gray (1993), el paper dels senyals d'alarma i dels senyals de seguretat sobre la conducta d'evitació ha estat verificat experimentalment en diverses ocasions. És possible que la seva presència permeti l'adquisició d'un tipus de conducta d'evitació *diferent* de la comentada en aquests últims experiments.

Així doncs, sembla que la teoria dels dos factors, en la versió que introdueix els senyals de seguretat com una variable crítica, és la teoria que millor s'adapta al conjunt de dades obtingudes en experiments d'EV2 com l'usat en el primer experiment d'aquest treball. Això no vol dir que totes les conductes d'evitació puguin ser explicades per aquesta teoria. És possible que diferents conductes d'evitació depenguin de diferents sistemes de memòria, pel que la seva explicació teòrica haurà de ser necessàriament diferent.

2.3.3.2. Teories basades en la reactivitat emocional

Alguns autors consideren la conducta d'EV2 més com un model de reactivitat emocional que com un model d'aprenentatge. Els seus treballs en basen en gran part en els resultats obtinguts amb l'estudi de les rates romanes, una soca criada selectivament per la seva conducta en *shuttle-box* i dividida en altes evitadores i baixes evitadores. Aquestes rates difereixen en la

seva reactivitat emocional i percaça de sensacions (Fernández-Teruel i Escorihuela, 1997) el que podria explicar les diferències en la conducta d'EV2. Les rates altes evitadores es mostren menys ansioses, mostren més percaça de novetat, més preferència per a substàncies reforçants i més reactivitat conductual i del sistema dopaminèrgic mesolímbic a l'administració d'estimulants (Fernández-Teruel, Escorihuela, Castellano, González i Tobeña, 1997). S'han trobat diferències entre els dos grups de rates a nivell neuroendocrí, en prolactina i corticoesterona (Steimer, la Fleur i Schulz, 1997), i bioquímic, especialment en la neurotransmissió dopaminèrgica i gabaèrgica (Corda, Lecca, Piras, Di Chiara i Giorgi, 1997). Certament les diferències en reactivitat emocional, percaça de sensacions i sensibilitat al reforçament entre aquestes dues línies de rates poden relacionar-se de manera molt important amb la conducta d'EV2. Aquests animals, però, difereixen també en un aspecte molt important de la seva morfologia hipocampal. Parlarem d'aquest fet i del seu possible efecte sobre la conducta d'EV2 en un apartat posterior.

2.3.4. Substrat neuroanatòmic de la conducta d'EV2

2.3.4.1. Amígdala

Dos articles publicats a la dècada dels 70 mostren la relació entre l'EV2 en *shuttle-box* i l'amígdala. Ashford i Jones (1976) van mostrar que la lesió per 6-OHDA dels nuclis amigdalins dificultava l'adquisició d'una tasca d'EV2, sense afectar la seva retenció i extinció. Yeudall i Walley (1977) van observar com l'amigdalectomia impedia l'execució de les respostes d'evitació, però no el seu aprenentatge i retenció. Més recentment, alguns treballs han mostrat quins són els nuclis amigdalins implicats en el condicionament d'EV2. Per exemple, Roozendaal, Koolhaas i Bohus (1993) van observar com la lesió del nucli central de l'amígdala impedia l'adquisició, però no la retenció, d'un aprenentatge d'evitació activa.

Especialment, un treball publicat recentment mostra quin és el paper de diferents nuclis amigdalins en l'adquisició dels components clàssic i instrumental de les conductes d'evitació

activa. Amorapanth et al. (2000) han separat els dos condicionaments implicats en la resposta d'evitació activa i han mostrat com depenen críticament de diferents nuclis de l'amígdala. Aquests autors van dissenyar un experiment en dues fases: 1) en primer lloc, van condicionar aversivament un to associant-lo amb un xoc elèctric (fase de condicionament clàssic). Un cop els animals havien associat aquests dos estímuls mostraven una resposta reflexa de petrificació (*freezing*) davant de l'EC. 2) En la segona fase de l'experiment, els animals eren exposats a l'EC en una nova habitació experimental. Si l'animal havia adquirit prèviament el condicionament clàssic, podia adquirir ara un condicionament instrumental, ja que si saltava a un compartiment adjacent, es reforçava aquesta conducta acabant amb l'exposició a l'EC. D'aquesta manera es dissociaven els dos condicionaments necessaris per observar conducta d'evitació activa segons la teoria dels dos factors.

Els resultats obtinguts en aquest experiment mostren com la lesió del nucli lateral de l'amígdala impedeix l'adquisició tant del condicionament clàssic (no s'observa resposta de petrificació a la primera fase) com de l'instrumental (no aprenien a canviar de compartiment). D'acord amb això, els autors proposen que el nucli lateral és el lloc on s'associen l'EI i l'EC, tal com s'havia proposat en treballs anteriors (LeDoux, Cicchetti, Xagoraris i Romanski, 1990).

Tanmateix, altres nuclis amigdalins també semblen relacionats amb la conducta d'evitació activa. Per una part, la lesió del nucli central impedeix l'aparició de la resposta reflexa de petrificació durant la primera fase, però no l'adquisició del condicionament clàssic, ja que aquests subjectes, a la segona fase, aprenen amb normalitat la conducta instrumental d'evitació. Per altra banda, la lesió del nucli basal impedeix l'adquisició del condicionament instrumental, però no l'adquisició del condicionament clàssic ni de la resposta reflexa de petrificació. És a dir, els subjectes amb lesió al nucli basal, mostren resposta de petrificació davant de l'EC, però no aprenen la conducta instrumental de canviar de compartiment.

Així doncs, mentre que el nucli lateral sembla ser el lloc on s'associen EI i EC, el nucli central sembla recollir les aferències del nucli lateral i està implicat en l'expressió de respostes de por reflexes, com la petrificació (Amorapanth et al., 2000), de manera que la seva lesió impedeix

l'expressió d'aquesta resposta condicionada, però no l'adquisició del condicionament clàssic. En d'altres treballs, ja s'havia observat com el nucli central estava implicat en l'expressió de diferents canvis autonòmics i endocrins (LeDoux, Iwata, Cicchetti i Reis, 1988; Roozendaal, Koolhaas i Bohus, 1991) o canvis en la reactivitat al dolor (Helmstetter, 1992) en situacions de por condicionada.

Per la seva part, el nucli basal sembla ser el responsable de formar les associacions necessàries perquè la desaparició de l'EC es converteixi en un senyal de seguretat que reforci la conducta d'evitació, ja que la seva lesió només impedeix l'adquisició del condicionament instrumental reforçat per la desaparició de l'EC (Amorapanth et al., 2000). Recentment, alguns treballs han mostrat el paper de l'amígdala en l'adquisició d'un aprenentatge instrumental apetitiu (Baldwin, Holahan, Sadeghian i Kelley, 2000), així com també s'ha observat que les lesions del complex basolateral impedeixen tant l'adquisició d'un condicionament apetitiu de segon ordre (Hatfield, Han, Conley, Gallagher i Holland, 1996), com que un EC apetitiu reforci l'adquisició d'una nova resposta (Everitt i Robbins, 1992). De tota manera, encara que el nucli basal sigui crític per a l'adquisició d'una resposta instrumental per reforçament condicionat, molt probablement no sigui el lloc d'associació entre el reforçador i la resposta motora (Amorapanth et al., 2000). Aquesta associació es podria donar als circuits que connecten aquest nucli amb els sistemes estriatals de control motor (Robbins, Cador, Taylor i Everitt, 1989).

En conclusió, podem dir que el nucli lateral de l'amígdala pot ser crític per establir associacions pavlovianes entre estímuls, i que les diferents vies de sortida d'informació de l'amígdala poden mediar, per un costat, l'establiment de respostes reflexes condicionades (a través del nucli central), i per l'altre, l'establiment de reforçadors condicionats (a través del nucli basal). Altres autors ja havien proposat l'existència d'aquests dos sistemes a l'amígdala (Killcross, Robbins i Everitt, 1997), encara que sense diferenciar la funció del nucli basal de la del nucli lateral. Aquest model de funcionament dels nuclis amigdalins, per altra banda, ajuda a entendre els resultats comentats prèviament de Roozendaal et al. (1993), on s'observava que la lesió del nucli central de l'amígdala impedia l'adquisició d'un aprenentatge d'evitació activa, però no la seva retenció.

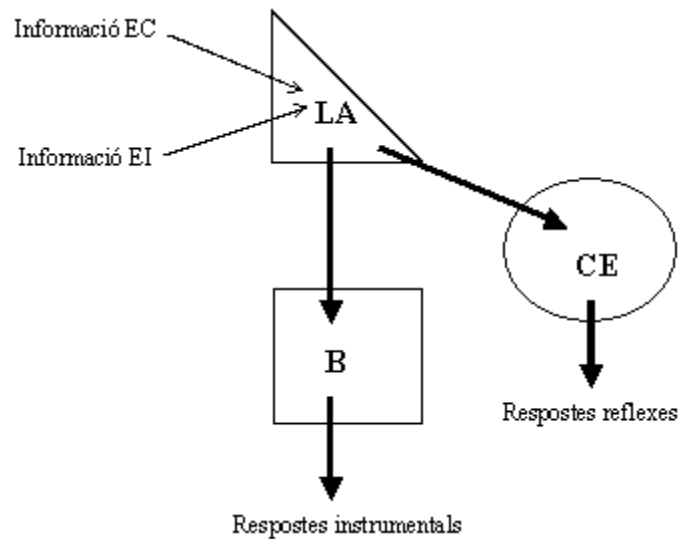


Fig. 2.3,1: Model de funcionament dels nuclis amigdalins relacionat amb l'adquisició de la conducta d'evitació activa. B: Nucli basal, CE: Nucli central, LA: Nucli lateral. Adaptat d'Amorapanth et al. (2000).

2.3.4.2. Estriat dorsal

Les lesions de l'estriat dorsal impedeixen l'adquisició i retenció de la conducta d'EV2 en *shuttle-box* (El Massioui i Ratch Delatour, 1997; Guilford, Hicks i Woodfork, 1977; Kirkby i Polgar, 1974; Prado-Alcalá, Cepeda, Verduzco, Jimenez i Vargas-Ortega, 1984; Winacur i Mills, 1969). Com hem comentat, a l'estriat dorsal es podria associar l'estímul reforçador i la resposta motora d'evitació (Robbins et al., 1989), i per tant la seva lesió, si bé no impediria l'adquisició de la part de condicionament clàssic de la tasca, impediria que qualsevol resposta instrumental pogués ser reforçada per la retirada de l'EC de por.

Aquesta funció de l'estriat dorsal en la tasca d'EV2 sembla dependre de les aferències dopaminèrgiques que rep aquesta estructura. Ogren i Archer (1994) mostren com l'haloperidol impedeix l'adquisició i retenció d'un aprenentatge d'EV2, mentre que White i Rebec (1993) mostren com les neurones de l'estriat dorsal responen a un EC auditiu en una tasca d'EV2, i com aquesta resposta és inhibida per haloperidol.

En consonància amb aquestes dades, recentment Da Cunha, Gevaerd, Vital, Miyoshi,

Andreatini, Silveira, Takahashi i Canteras (2001) han mostrat com la lesió de la *pars compacta* de la substància negra amb la neurotoxina MPTP, que causa una important depleció del contingut de dopamina a l'estriat dorsal, impedeix l'aprenentatge i retenció d'una tasca d'EV2, demostrant que la integració sensoriomotora dependent de dopamina que es dona a l'estriat dorsal és necessària per aquest aprenentatge, i que per tant aquesta tasca té un component important d'aprenentatge d'hàbits en el sentit descrit per Packard i McGaugh (1992).

2.3.4.3. Hipocamp

La lesió de l'hipocamp *facilita* l'adquisició de la conducta d'EV2 en *shuttle-box* (Woodruff i Kantor, 1983; Chaichenko, 1985; Gray, 1993).

La tasca d'EV2 en *shuttle-box* és independent de l'hipocamp (és a dir, es pot adquirir sense la participació d'aquesta estructura), tot i que és sensible als efectes de la seva lesió. L'estudi d'aquesta relació va adquirir un gran interès després que es trobés una important correlació negativa entre la distribució de les *mossy fibers* i l'execució d'EV2 en rates i ratolins (Schwegler i Lipp, 1981). Els animals amb nivells més baixos d'execució en aquest condicionament, mostren un major número de *mossy fibers* que fan sinapsi a les capes intrapiramidal i infrapiramidal de CA3 (Schwegler i Lipp, 1981; Schwegler, Lipp, Van der Loos i Buselmaier, 1981).

Aquesta relació anatòmico-funcional va ser descoberta gràcies a la cria selectiva d'animals en funció de la seva execució a la tasca d'EV2. S'han criat diverses soques de ratolins i rates, com les rates romanes, de les que hem parlat a l'apartat 2.3.3.2, i en tots els casos s'ha observat aquesta correlació (generalment se sol prendre el nivell d'execució al cinquè dia de condicionament). A més, s'ha pogut comprovar que si s'altera la distribució de les *mossy fibers* durant el desenvolupament, per exemple amb l'administració d'hormones tiroïdals, la conducta d'EV2 es veu afectada de manera congruent amb els estudis de cria selectiva (per a una revisió, vegeu Lipp, Schwegler, Crusio, Wolfer, Leisinger-Trigona, Heimrich i Driscoll, 1989).

L'hipocamp ha estat relacionat amb l'ansietat. Concretament, Gray (1993) proposa que el sistema septo-hipocampal podria actuar com una interfície entre els aspectes cognitius i emocionals de l'ansietat. Segons aquesta teoria, aquest sistema compara constantment les aferències sensorials amb les pròpies prediccions. Quan es detecta alguna discordància o algun senyal que impliqui la necessitat d'afrontament per part del subjecte (senyals de càstig, senyals de no recompensa, estímuls nous, estímuls innats de càstig), el sistema septo-hipocampal activa una sèrie d'eferències conegudes com el sistema d'inhibició conductual. Quan el sistema d'inhibició conductual està activat s'observa inhibició de la conducta i augment del nivell d'arousal i atenció. D'aquesta manera el sistema septo-hipocampal pot buscar una solució per fer front al problema que s'acaba de presentar (Gray, 1993). D'altres autors, però, creuen que l'hipocamp pot aportar importants inputs als circuits emocionals, però sense formar part d'ells. D'aquesta manera estaria només implicat en els aspectes cognitius que causen o mantenen l'ansietat, però no en els seus aspectes emocionals (LeDoux, 1993).

Per tant, si l'hipocamp no ha d'estar necessàriament implicat en els aspectes emocionals que poden afectar sobre l'execució de la tasca d'EV2, a que és deguda aquesta important relació que té amb l'execució d'aquesta tasca? Com ja hem comentat, l'hipocamp és una estructura crítica en el sistema de memòria declarativa, i possiblement aquesta sigui una dada a tenir en compte tot i el caràcter no declaratiu de la tasca.

En primer lloc, les línies de rates i ratolins que executen pitjor en la tasca d'EV2 solen ser millors en tasques espacials dependents de la formació hipocampal que les altes evitadores. Això ha estat comprovat per a la soca de rates romanes i d'altres similars en el laberint d'aigua de Morris (Escorihuela, Tobeña i Fernández-Teruel, 1995; Ponomarev i Vinogradova, 2000). També s'han trobat correlacions positives entre el número de *mossy fibers* a CA3 i l'aprenentatge de laberints radials (Crusio, Schwegler i Brust, 1993; Schwegler i Crusio, 1995), laberints d'aigua (Schopke, Wolfer, Lipp i Leisinger-Trigona, 1991) i l'habitució a un camp obert (Crusio i Schwegler, 1987) en ratolins, i amb l'aprenentatge de laberints radials en rates (Schwegler i Crusio, 1995). Igualment, la inactivació de la transmissió sinàptica de les *mossy fibers* impedeix l'aprenentatge d'un laberint d'aigua de Morris en ratolins (Lassalle, Bataille

i Halley, 2000).

En segon lloc, hem de parlar d'un aspecte important de l'aprenentatge d'EV2 en *shuttle-box*. En ell l'animal ha de tornar reiteradament al compartiment on acaba de rebre un xoc elèctric (o se li acaba de presentar un EC de por). Això introdueix un element de conflicte important que dificulta l'aprenentatge d'aquesta tasca (Gray, 1993). De fet, en d'altres tasques d'evitació activa, per exemple, on la resposta d'evitació consisteix en córrer per un roda d'activitat, la conducta d'evitació s'assoleix més ràpidament fins i tot sense que es presentin senyals de seguretat (Bolles, Stokes i Younger, 1966). Podríem dir que el conflicte sorgeix perquè l'animal ha desenvolupat, a més d'una resposta de por a l'EC, un condicionament de por al context (Black, Nadel i O'Keefe, 1977). Les lesions hipocampals impedeixen l'adquisició d'aquest condicionament, però sense afectar el condicionament a un estímul discret (Kim i Fanselow, 1992; Phillips i LeDoux, 1992). Per tant, les lesions hipocampals, o el menor número de sinapsis de les *mossy fibers* a les capes intrapiramidal i infrapiramidal de CA3, podrien facilitar l'adquisició de la tasca d'EV2 en *shuttle-box* impedit que es condicioni aversivament el context, el que evita que es doni una situació conflictiva a l'hora de respondre.

Recentment, Ammassari-Teule, Passino, Restivo i de Marsanich (2000) han observat que ratolins amb una alta densitat de sinapsis de *mossy fibers* a CA3 (soca C57) mostren més por condicionada al context que a un estímul discret, mentre que ratolins amb una baixa densitat d'aquestes sinapsis (soca DBA/2), mostren més por condicionada als estímuls discrets. Igualment, la lesió de l'hipocamp no té cap efecte sobre la soca DBA/2, però en la soca C57 dificulta l'adquisició d'un condicionament de por al context mentre que *facilita* l'adquisició d'un condicionament a un estímul discret, indicant que el condicionament contextual pot dificultar la formació d'altres tipus de condicionaments en ratolins amb alta densitat de sinapsis de *mossy fibers* a CA3, el que afectaria negativament sobre l'adquisició de la conducta d'EV2 en *shuttle-box*.

En conclusió, podem dir que l'EV2 en *shuttle-box* és una tasca no declarativa complexa, que inclou elements de condicionament clàssic i de condicionament instrumental, i que sembla

dependre neuroanatòmicament de l'acció coordinada de diferents nuclis de l'amígdala i de l'estriat dorsal, dues estructures que han estat molt relacionades amb el condicionament emocional i amb l'aprenentatge d'hàbits, respectivament. El paper de l'hipocamp és controvertit, tot i que sembla clar que no és necessari per a l'adquisició d'aquest condicionament.