



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**CAMBIOS ANATÓMICOS EN EL CA3 DEL  
HIPOCAMPO DE LA RATA SOMETIDA A DOS  
PRUEBAS DE APRENDIZAJE**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

**PSIC. URIEL LEÓN JACINTO**

DIRECTORES DE TESIS  
DRA. SOFÍA Y. DÍAZ MIRANDA  
DR. VÍCTOR RAMÍREZ-AMAYA

CAMPUS UNAM-JURIQUILLA, QUERÉTARO.

DICIEMBRE, 2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Instituto de Neurobiología**

Los miembros del Comité Tutor certificamos que la tesis elaborada por Uriel León Jacinto, cuyo título es: “Cambios anatómicos en el CA3 del hipocampo de la rata sometida a dos pruebas de aprendizaje” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente

Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá

Secretario (Tutor)

Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda

Vocal

Dr. Rafael Gutiérrez Aguilar

Suplente

Dra. Gina Lorena Quirarte

Suplente

Dr. Emilio Domínguez Salazar

Aprobado por el Comité Académico

Dra. María Teresa Morales Guzmán

---

## DEDICATORIA

*Dedico esta tesis a mi madre Esther  
y a mi hermano Alejandro.*



---

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco todo el apoyo de mi familia Jacinto, Jacinto-García, especialmente el de Raquel y Esther. De nuevo a Stefanie por el aliento constante.

Como siempre, agradezco a mis grandes amigos Jorge Luis, Karina, Margarita y Elisa su apoyo continuo, así como a mis muy queridos compañeros de maestría Rebeca, Ramón, Evangelina, Salvador, Emmanuel, Augusto, Elizabeth, Iris y Liliana, por el apoyo y compañía han sabido dar en diferentes momentos.

A mis distinguidos y flamantes compañeros de laboratorio Irma, Vicente, Alejandro, Michelle, Jaime, Diana, Eurídice, Tonatzin, Susana, Azucena, Patricia, Adrián, Norma, Jimena, Marisela, Edgar, Jorge y Lucy.

A la doctora Gina Lorena Quirarte por su preocupación y apoyo incondicional. Al doctor Víctor Ramírez por sus recomendaciones y su valiosa orientación. A los doctores Roberto Prado y Emilio Domínguez por sus revisiones y su gran apoyo académico y personal.

En particular a la Dra. Sofía Díaz, quien fue mucho más que una magnífica tutora y le agradeceré siempre.

A Leonor Casanova cuya gran capacidad le permitiría dirigir dos posgrados más.



---

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA, proyectos IN205206 y IN216708), UNAM.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, proyectos U46754-Q y 51028) y por el apoyo con la beca 208872.

A la invaluable ayuda técnica y académica de la Psic. V. Tonanzin Pineda Martínez, al Sr. Ángel Méndez Olalde y a la Mtra. Azucena Aguilar Vázquez. A Norma Serafín por su apoyo técnico y su orientación académica.

A las unidades de apoyo:

- Biblioteca: Bib. Pilar Galarza Barrios y Bib. Rafael Silva Cruz
- Bioterio: M.V.Z. Martín García Servín
- Enseñanza: M. en C. Leonor Casanova Rico

Al Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá, la Dra. Gina Lorena Quirarte, el Dr. Emilio Domínguez y al Dr. Rafael Gutiérrez por sus fundamentales contribuciones al trabajo de investigación.

A Mariana Solís Gutiérrez, Jaime Malo Cisneros y Alejandro Reyes por su apoyo técnico.





## ÍNDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
RESUMEN	1
SUMMARY	2
1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES	7
A. APROXIMACIONES TEÓRICAS AL ESTUDIO DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	7
B. CAMBIOS EN LA EFICIENCIA DE LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA	10
C. CAMBIOS ESTRUCTURALES ASOCIADOS AL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	13
D. PLASTICIDAD SINÁPTICA PRODUCIDA POR LA EXPERIENCIA	14
3. EL HIPOCAMPO	15
A. ANATOMÍA	15
B. CITOARQUITECTURA	18
C. CIRCUITO TRISINÁPTICO DEL HIPOCAMPO	20
D. EL HIPOCAMPO Y LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA	22
E. MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN EL HIPOCAMPO DESPUÉS DE LA EXPERIENCIA ESPACIAL	26
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
5. OBJETIVOS	32
A. GENERALES	32
B. PARTICULARES	32
1. Conductuales	32
2. Histológicos	33
6. HIPÓTESIS	33
7. METODOLOGÍA	34
A. SUJETOS	34
B. GRUPOS	34
C. ESTUDIO CONDUCTUAL	35
1. Prueba en laberinto acuático de Morris (LAM)	35
2. Prueba en Laberinto radial de ocho brazos (LRO)	37
D. ESTUDIO HISTOLÓGICO	38
E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
8. RESULTADOS	41
A. CONDUCTUALES	41
1. Laberinto acuático de Morris	41
2. Laberinto radial de ocho brazos	43
B. HISTOLÓGICOS	47
10. CONCLUSIONES	58
11. BIBLIOGRAFÍA	59
12. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	70



## RESUMEN

El hipocampo es una estructura límbica que presenta cambios celulares ante la experiencia del aprendizaje espacial que permiten que la información se consolide. En el hipocampo se ha reportado axogénesis de las fibras musgosas (FM) de las neuronas granulares del giro dentado hacia el *stratum oriens* de las neuronas piramidales de CA3 en respuesta al sobreentrenamiento en el laberinto acuático de Morris (LAM). Sin embargo no se sabe si el sobreentrenamiento puede producir cambios en la cantidad y forma de las espinas dendríticas de las células piramidales del CA3 en la misma región. Tampoco se han explorado las implicaciones que esta plasticidad pueda tener en aprendizajes espaciales posteriores. Para explorar estas posibilidades, estudiamos en ratas si el entrenamiento en el LAM produce cambios en la cantidad y tipo de espinas en el *stratum oriens* que sean relevantes para aprender una nueva tarea en el laberinto radial de ocho brazos (LRO). Encontramos que el aprendizaje de la tarea en el LAM facilitó el aprendizaje de la tarea en el LRO y produjo cambios en el número, tipo y distribución de espinas dendríticas en el segmento distal de la dendrita basal, y sobre todo aumentó la cantidad de espinas de tipo hongo y las largas. Además, el LRO promovió una disminución de espinas del tipo corto en todos los segmentos y aumenta las del tipo largo en el segmento distal. Estos datos sugieren que las modificaciones estructurales asociadas a la experiencia espacial contribuyen a mejorar la adquisición de otros aprendizajes espaciales.



## **SUMMARY**

In rodents, the spatial memory is integrated mainly in the hippocampus, a limbic structure that responds with plastic changes to stimuli like the experience of the spatial learning. In the hippocampus, the axogenesis of the mossy fibers (FM) of the granular neurons in the dentate gyrus toward the stratum oriens of the pyramidal cells of CA3 in response to the overtraining in the Morris water maze (LAM) has been reported. It is unknown if overtraining can cause changes in the amount and type of the dendritic spines of the pyramidal cells in the same region. Neither the implications that this plasticity can have in later cognitive activity, like the facilitation in the acquisition of another task, for example, the eight arms radial maze (LRO) have been reported. We studied, in rats, if the training in LAM produces changes in the amount and type of spines in the stratum oriens that are relevant to learn a new task in LRO. We found that the learning in LAM facilitated the learning in LRO and produced increments in the number, and variations in type and distribution of spines in the distal segment of the basal dendrite, overall increments in the amount of mushroom shaped spines and the thin ones. LRO also promotes a decrease of short type spines in all the segments and it increases thin ones in the distal segment. These data suggest that the structural modifications associated to the spatial learning contribute to improve the acquisition of other spatial learning task.

## 1. Introducción

El aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos fundamentales para la adaptación de los organismos a un medio ambiente cambiante. Los nuevos métodos experimentales en neurociencia cognitiva aportan cada vez más información acerca de los mecanismos neurobiológicos por los cuales los organismos son capaces de adquirir y almacenar la información.

El lóbulo temporal consiste en un grupo de estructuras que son esenciales para la memoria de hechos y eventos en una gran variedad de especies, incluyendo la humana (Scoville y Milner, 1957). Estudios de lesión en modelos animales han mostrado que principalmente el hipocampo está involucrado en el proceso de adquirir y consolidar información de tipo espacial y contextual (Jarrard, 1993). El hipocampo puede representar información espacial a través de cambios en la actividad celular de las llamadas células de lugar, las cuales son neuronas piramidales del CA1 y CA3 que presentan una actividad electrofisiológica característica ante la exploración de un ambiente determinado, lo cual ha motivado la propuesta de que el hipocampo puede funcionar como un generador de mapas cognitivos (O'Keefe y Dostrovsky, 1971; O'Keefe y Nadel, 1979).

Investigaciones recientes han mostrado que las células del hipocampo presentan cambios anatómicos como consecuencia de experiencias de aprendizaje. Por ejemplo, hay evidencia de remodelación estructural en el hipocampo a consecuencia de la experiencia del aprendizaje espacial que sugiere que la experiencia conductual induce procesos plásticos relativamente permanentes que representan una adaptación anatómica al ambiente, la cual podría tener implicaciones funcionales (Ramirez-Amaya, Escobar, Chao y Bermúdez-Rattoni, 1999). Estos cambios se han observado después de que los animales son sobreentrenados en el laberinto acuático de Morris (LAM). En tales condiciones se observa en el hipocampo dorsal un incremento en la cantidad de las fibras musgosas (FM) en el *stratum oriens* del CA3, área en la que se distribuyen las dendritas basales de las células piramidales. Estas fibras pertenecen a las neuronas granulares del giro dentado y proyectan normalmente a la región del *stratum lucidum*, haciendo sinapsis en el primer tercio de las dendritas apicales. Sin embargo, poco se

sabe acerca de las posibles modificaciones en el número o tipo de espinas de las dendritas basales después del sobreentrenamiento en esta tarea espacial. Tampoco se han explorado las implicaciones que esta plasticidad pueda tener sobre otras tareas que utilicen procesos cognitivos semejantes. Por ejemplo, no se sabe si las modificaciones inducidas por el aprendizaje de una tarea espacial (LAM) pueden implicar la facilitación en la adquisición de otra tarea espacial, como el laberinto radial de ocho brazos (LRO). Para estudiar esta posibilidad, se realizó un experimento en el que ratas adultas entrenadas en el LAM fueron sometidas a un entrenamiento en el LRO y su rendimiento fue comparado con ratas que no fueron previamente entrenadas. También se buscaron modificaciones estructurales en las dendritas basales de las neuronas piramidales del CA3, zona en la que tiene lugar el crecimiento axonal. Suponemos que los posibles cambios estructurales en el hipocampo dorsal, tanto pre como postsinápticos, producto del aprendizaje de una tarea espacial, podrían estar relacionados con una modificación en la función hipocampal que pudiera facilitar el aprendizaje de nuevas tareas espaciales.

## 2. ANTECEDENTES

### A. Aproximaciones teóricas al estudio del aprendizaje y la memoria

Distintas capacidades determinan la posibilidad de los organismos para adaptarse al medio ambiente y garantizar su supervivencia como la de su especie; entre éstas se encuentran los procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria. Se ha sugerido que estos procesos dependen de la actividad que se da en circuitos neuronales organizados en sistemas funcionales mediante una compleja red de contactos sinápticos sumamente específicos, que son también altamente dinámicos (Sakurai, 1998). Esta concepción propone que son conjuntos de neuronas los que realizan el procesamiento de la información que da lugar a los procesos cognitivos. La idea de que son circuitos o redes neuronales los que procesan información, y no las unidades neuronales, se desprende de la naturaleza inespecífica y variable de los disparos de una sola neurona, incapaz de responder a un único estímulo con absoluta precisión y predictibilidad, además de que cuenta con una capacidad limitada para estimular a otras neuronas. También es importante considerar que si una sola célula fuera capaz de representar un estímulo, el número de neuronas que existe en un cerebro limitaría la cantidad de información que este puede procesar y sería insuficiente para representar la gran variedad de experiencias durante la vida del organismo. Por otro lado una sola neurona sería incapaz de discernir o atribuir similitudes entre estímulos. La codificación de la información en unidades celulares tampoco explicaría la redundancia funcional en el SNC ni la compensación de las funciones cognitivas después del daño o lesiones que destruyen grupos grandes de células nerviosas. Esta reflexión apunta a la idea de que hay un procesamiento de la información que involucra redes neuronales que pueden trabajar en serie o en paralelo, formando circuitos cuya actividad se induce por estímulos específicos y que son capaces de establecer y mantener representaciones de los mismos y por consiguiente afectar y determinar la conducta (Sakurai, 1999).

Uno de los primeros neurocientíficos que formalmente planteó esta idea fue el psicólogo Donald Hebb (1949), quien estaba interesado en entender cómo el sistema



nervioso lleva a cabo los diferentes procesos cognitivos y cómo el procesamiento de la información da lugar a los procesos de aprendizaje y memoria.

Hebb postuló que el aprendizaje y la memoria son resultado de un procesamiento de la información en el cual los estímulos se representan en el SNC mediante la actividad neuronal coordinada de grupos de neuronas que son capaces de reproducir dicha actividad en ausencia del estímulo y que, por lo tanto, permiten que la información perdure para establecer la memoria.

Estos patrones de actividad se generan y reproducen en grupos específicos de células nerviosas conectadas entre sí a los que denominó “ensambles”. Los ensambles se generan y estabilizan gracias a modificaciones funcionales y/o estructurales en las conexiones sinápticas.

A partir de las descripciones anatómicas de Lorente de Nó, Hebb (1949) propone que algunos procesos como la memoria podrían tener lugar gracias a la reverberación de la actividad en el ensamble, la cual se puede dar inmediatamente después de que un estímulo sensorial induce la actividad en algún grupo específico de neuronas. De esta manera Hebb propuso que los ensambles neuronales son capaces de reproducir transitoriamente patrones de actividad neuronal originados durante la experiencia; sin embargo, también pensó que para que esta capacidad de reproducción de la actividad perdurara, era necesario que se produjeran cambios más persistentes en las conexiones sinápticas, tales como los cambios en la estructura de la sinapsis. Estas ideas se plasmaron en su postulado neurofisiológico que dice:

“Cuando el axón de una célula A está lo bastante cercano a una célula B como para excitarla y participa repetida y persistentemente en el disparo de ésta, tiene lugar algún proceso de crecimiento o cambio metabólico en una o ambas células, de modo que la eficiencia de A, como una de las células que hace disparar a B, aumenta.”

Esta idea sugiere que la reverberación de la actividad induce cambios celulares que afectan la estabilidad de los ensambles permitiendo que estos puedan reproducir a largo plazo los patrones de actividad generados por la experiencia sensorial. Se sugiere

así, que la actividad celular, si persiste, derivaría en cambios estructurales como el aumento en el área de contacto entre las células o el desarrollo de nuevos contactos, lo cual permite la persistencia de los patrones de actividad. De esta manera, las representaciones que se generan durante la experiencia se establecen o consolidan y, al perdurar dicha representación, se forma la memoria.

Se ha propuesto que estos ensambles neuronales que representan la información tienen diversas propiedades (Sakurai, 1998):

- a) El traslape o posibilidad de que una misma célula forme parte de varios ensambles.
- b) La codificación escasa que sugiere que un ensamble tiene la menor cantidad de células para aumentar la precisión de la representación y evitar la pérdida de información.
- c) La construcción dinámica que permite que las conexiones en el ensamble sean flexibles y puedan modificarse.
- d) La persistencia dinámica que permitiría al ensamble reproducir el patrón de actividad inicial.
- e) El completamiento dinámico que implica que algunas unidades activadas del ensamble sean capaces de activar a todo el ensamble.

A continuación se refieren varios experimentos que apoyan la idea de que la información se puede representar en el sistema nervioso a través de cambios en la función o estructura de los ensambles neuronales, manteniendo vigentes las teorías propuestas por Hebb y Sakurai.

## B. Cambios en la eficiencia de la comunicación sináptica

Desde 1894 Cajal sugirió que las terminales nerviosas podían sufrir cambios en su conectividad como consecuencia de la actividad neuronal y de esta manera fue el primero en proponer que dichos cambios podían ser la base de la memoria. Para referirse a estos y otros cambios en la configuración y función del sistema nervioso, Sherrington acuñó el concepto de plasticidad sináptica (citado por Bailey y Kandel, 1993). Décadas más tarde, Hebb (1945) propuso su teoría que describe los mecanismos celulares que podrían permitir el almacenamiento de la información. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los años 70 que el concepto de plasticidad sináptica tomó importancia teórica para explicar los procesos del aprendizaje y la memoria. El postulado de Hebb acerca de un ensamble de neuronas interconectadas gracias a la actividad sincrónica y con posibilidades de actividad reverberante que fortaleciera selectivamente la efectividad sináptica entre las mismas tuvo su primer respaldo experimental con el descubrimiento de la “potenciación a largo plazo” (LTP, por sus siglas en inglés): un incremento sostenido en la eficacia de la transmisión sináptica que ocurre después de estimular una vía aferente con estímulos de alta frecuencia de repetición. Este fenómeno fue descubierto en el hipocampo por Bliss y Lomo en 1973. Con estos trabajos se demostró que el incremento en la eficiencia sináptica podía durar horas e incluso días; aunque hoy se sabe que pueden ser semanas y posiblemente meses (Thompson y Best, 1990). La LTP es una propiedad fundamental de la mayoría de las sinapsis excitadoras y ha sido demostrada en diversas áreas de la corteza cerebral. A nivel celular, se sabe que en varias regiones cerebrales la LTP requiere la activación de los receptores a glutamato de tipo ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA), lo que causa que se abran y permitan el ingreso de sodio produciendo una despolarización que desaloja el magnesio que se encuentra ligado al canal de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), permitiendo la entrada de calcio. El calcio desencadena la fosforilación de enzimas como la CaMKII que a su vez fosforilan a los receptores AMPA incrementando su actividad y modulan la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana, de esa manera los estímulos excitadores siguientes producen mayores respuestas postinápticas. Es importante



mencionar que este fenómeno depende de la frecuencia de estimulación en la vía presináptica (Bortolotto y Collingridge, 1993; Malenka y Nicolli, 1999). No obstante, la LTP de las fibras musgosas en el CA3 del hipocampo es independiente de los receptores NMDA (Harris y Cotman, 1986), en cambio, se requiere la participación de canales de  $Ca^{2+}$  tipo L y de receptores presinápticos de kainato, que al activarse permiten la entrada de  $Ca^{2+}$ , que a su vez permiten la liberación de calcio proveniente de almacenes intracelulares (Bortolotto, Nistico, More, Jane y Collingridge, 2005).

La LTP ha sido propuesta como modelo celular para los mecanismos que subyacen al aprendizaje y la memoria, ya que este mecanismo puede explicar la organización de ensambles que puedan reproducir patrones de actividad a largo plazo y por lo tanto mantener la información en la memoria. También es importante el hecho de que la LTP se ha descrito en estructuras importantes para el aprendizaje y la memoria como lo es el hipocampo, una estructura implicada en la formación de la memoria (Penfield y Milner, 1958) sobre todo de tipo episódica (Eichenbaum, Stewart y Morris, 1990). El hipocampo recibe información multimodal de la corteza cerebral y la evidencia experimental apunta a que puede asociar, retener, amplificar y consolidar dicha información (Holscher, 2003).

Por otro lado, la LTP constituye un importante modelo celular para la formación de la memoria en virtud de que el aumento en la eficacia de la transmisión sináptica es dependiente de la actividad y se desarrolla en muy corto tiempo, y puede durar semanas o meses, También es un evento específico, sólo las sinapsis activadas por el estímulo repetido muestran potenciación. La LTP también ha mostrado ser asociativa, en este caso, la estimulación subumbral de vías que proyectan a la célula posináptica, puede ser necesaria para potenciar la eficiencia sináptica de una vía en particular (Cooke y Bliss, 2006; Almaguer-Melian, Bergado-Rosado y Cruz-Aguado, 2005).

En la búsqueda de la relación de la LTP con los procesos de aprendizaje y memoria se ha demostrado que en algunas formas de aprendizaje y memoria se producen cambios similares a los que ocurren en la LTP. Por ejemplo, el condicionamiento del reflejo corneal en los conejos produce un incremento de la eficacia en la transmisión de las sinapsis entre la vía perforante y las células granulares

(Weisz, Clark y Thompson, 1984). Para comprobar el papel de la LTP en los procesos de aprendizaje y memoria McNaughton, Barnes, Rao, Baldwin y Rasmussen (1986) diseñaron un experimento en el que indujeron LTP funcionalmente saturante en la aferencia principal de la formación hipocampal que provocó una deficiencia en la adquisición de información de tipo espacial y también en la recuperación de información recientemente adquirida, probando que la información espacial es almacenada en modificaciones sinápticas temporales. Más tarde otra evidencia de la participación de la LTP en el aprendizaje fue provista por Morris, Anderson, Lynch y Baudry (1986), quienes probaron que la administración intraventricular del ácido D-2-amino-5-fosfopentanoico (AP5), un antagonista de los receptores NMDA capaz de bloquear la LTP *in vivo*, imposibilita el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris.

Recientemente otro grupo de investigadores encontró que el aprendizaje por sí mismo de una tarea de evitación inhibitoria es capaz de inducir en el CA1 del hipocampo los mismos aumentos en la cantidad de receptores a glutamato que la LTP inducida por estimulación de alta frecuencia, además de que la LTP en animales previamente entrenados fue más difícil de inducir que en animales control (Whitlock, Heynen, Shuler y Bear, 2006). Otro reporte indica que el aprendizaje asociativo de una tarea aversiva causa incrementos en la transmisión sináptica en el CA1 y una estimulación eléctrica de alta frecuencia que es capaz de inducir LTP afecta la formación de la memoria (Gruart, Muñoz y Delgado-García, 2006). Estos experimentos proveen evidencias de un tipo de plasticidad funcional a nivel celular con las características previstas en las teorías de Hebb, plasticidad que permite que una señal eléctrica presináptica se traduzca en señales químicas que posteriormente activan mecanismos postsinápticos que derivan en un fortalecimiento sináptico que podría estar relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria (Bliss y Collingridge, 1993).

### C. Cambios estructurales asociados al aprendizaje y la memoria

La plasticidad neuronal no solo es funcional, sino también anatómica, es decir, puede incluir cambios en la estructura, la distribución y el número de sinapsis. Diversos cambios en la estructura sináptica en diferentes estructuras cerebrales han sido descritos como correlato de diversos aprendizajes y posteriormente de la formación de la memoria (Leuner, Falduto y Shors, 2003; Stewart, Davies, Sandi, Kraev, Rogachevsky, Peddie, Rodriguez, Cordero, Donohue, Gabbott y Popov., 2005). Algunos de los cambios estructurales que resultan de diversas experiencias y de la actividad neuronal son: modificación del tamaño de la densidad postsináptica, cambios en el número y el tipo de espinas dendríticas, cambios en la densidad de botones presinápticos, entre otros (Balderas, Ramírez-Amaya y Bermudez-Rattoni, 2004; Holtmaat et al., 2005; Wang, Hu y Tsien, 2006).

Hebb introdujo la noción de “crecimiento o cambio metabólico” como efecto de la actividad sináptica y de esta manera propuso que las células se asocian para formar ensambles; esta idea fue respaldada por experimentos posteriores que demostraron que los cambios metabólicos como la LTP son capaces de inducir cambios anatómicos en la estructura neuronal (Brown y Milner, 2003).

En 1999 los experimentos de Engert y Bonhoeffer demostraron que la LTP, como un cambio en la efectividad sináptica, también produce cambios morfológicos. Induciendo el cambio funcional (LTP) en el área CA1 del hipocampo probaron que cerca de treinta minutos después podían observarse cambios estructurales en la dendrita posináptica: la aparición de nuevas espinas dendríticas que implican nuevos sitios con posibilidades sinápticas. Ese mismo año se comprobó que las espinas nuevas en realidad constituían verdaderos contactos sinápticos que contactaban con la misma terminal presináptica, espinas que en el análisis de microscopía electrónica presentaban densidades de calcio que sugirieron que eran funcionales (Toni, Buchs, Nikonenko, Bron y Muller, 1999) puesto que las espinas dendríticas activas muestran altos niveles de calcio (Spacek y Harris, 1997).

#### D. Plasticidad sináptica producida por la experiencia

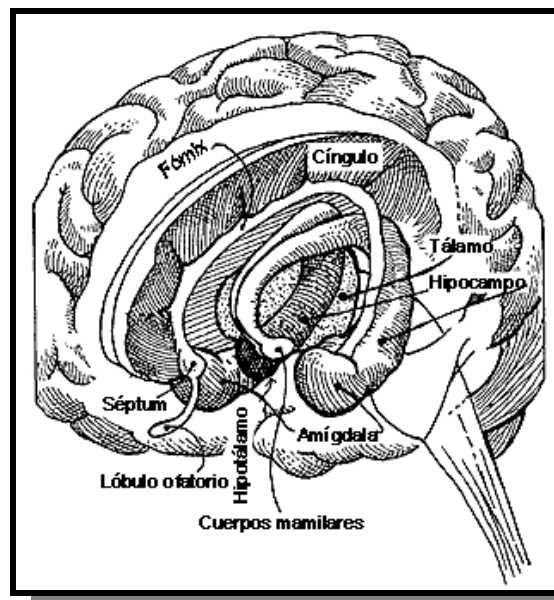
La plasticidad en el sistema nervioso puede ser funcional o estructural y aparecer en diferentes condiciones. Trojan y Pokorny (1999) distinguen varios tipos de plasticidad como la evolutiva, que ocurre durante el desarrollo ontogénico cuando las células proliferan, migran y establecen conexiones, procesos que pueden a largo plazo culminar en un desarrollo normal o anormal. La plasticidad reactiva que es relativa a estímulos biológicamente significativos que tienen lugar en un corto periodo de tiempo y producen cambios metabólicos ante un aumento de oxígeno, estímulos nociceptivos y otros. La plasticidad adaptativa que aparece ante estímulos constantes y demandas ambientales que producen cambios como la LTP, modificaciones en la cantidad de receptores, en el número de dendritas o de espinas dendríticas y hasta la adición de nuevas neuronas, como lo implica la neurogénesis en el adulto y finalmente la plasticidad reparativa que ocurre ante lesiones en el sistema nervioso que producen reorganización de circuitos dañados.

Gran variedad de estímulos han demostrado ser capaces de producir cambios plásticos en diferentes áreas del sistema nervioso. Otros estudios experimentales han demostrado que diferentes aprendizajes promueven la aparición de nuevas sinapsis; por ejemplo se sabe que el aprendizaje de una tarea acrobática estimula la sinaptogénesis en la corteza motora (Kleim, Lussnig, Schwarz, Comery y Greenough, 1996). Este tipo de evidencia ha permitido que en la actualidad se acepte el concepto de que los cambios plásticos en la comunicación entre neuronas pueden ser el sustrato de procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria y recientemente el hipocampo ha sido una estructura que ha demostrado presentar cambios plásticos tanto funcionales como estructurales en respuesta al aprendizaje y la memoria de tareas específicas (Dudai, 2002; Balderas, Ramírez-Amaya y Bermudez-Rattoni, 2004; Wang, Hu y Tsien et al., 2006).

### 3. EL HIPOCAMPO

#### A. Anatomía

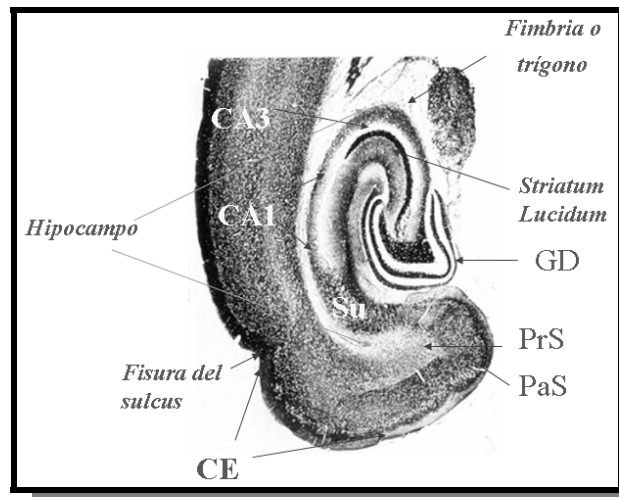
El hipocampo es una estructura extraordinariamente plástica en el sistema nervioso central; en él ocurren fenómenos como la neurogénesis en consecuencia de diversas experiencias (Bilsland, Haldon, Goddard, Oliver, Murray, Wheeldon, Cumberbatch, McAllister y Munoz-Sanjuan, 2006). El hipocampo (Figura 1) forma parte del lóbulo temporal y es esencial para la formación de la memoria. Es la porción interna, alargada, de la corteza temporal que se pliega hacia arriba y hacia adentro para formar la superficie ventral del asta inferior del ventrículo lateral. Un extremo limita con los núcleos amigdalinos y uno de sus bordes se fusiona con la circunvolución parahipocámpica, que es la corteza de la superficie ventromedial del lóbulo temporal (Guyton, 1989).



**Figura 1. El hipocampo en el lóbulo temporal.** Se observa la ubicación del septum, lóbulo olfatorio, cuerpos mamilares, amígdala, cíngulo, tálamo, hipotálamo y el hipocampo.

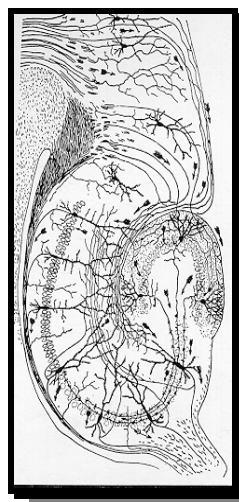
La formación hipocámpica (FH) consta de las siguientes regiones (Figura 2): giro dentado, el propio hipocampo (dividido en los campos CA1, CA2 y CA3), las cortezas

entorrinal, perirrinal y parahipocampal, y el complejo subicular (formado por el parasubículo, el presubículo y el subículo).



**Figura 2. Corte horizontal de la formación hipocampal de la rata y sus divisiones.** Se distinguen el complejo subicular (subiculum, Su; presubículo, PrS y parasubículo PaS). La corteza entorrinal (CE), el hipocampo (CA1 y CA3) y el giro dentado (GD). Esquema modificado de Ottersen y Storm-Mathisen (1989).

La palabra Hipocampo proviene del griego *hippos* que significa caballo *kampos*, que significa "monstruo de mar" y se identifica fácilmente por tener esa forma (Figura 3).



**Figura 3. Esquema del hipocampo dibujado por Santiago Ramón y Cajal en 1904.**

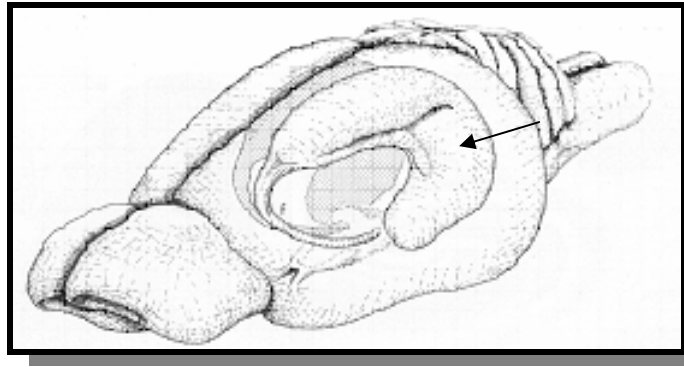
El hipocampo se originó como parte de la corteza olfatoria. En un principio se pensó que tendría funciones relacionadas con el olfato, sin embargo estudios anatómicos en animales han sugerido lo contrario. Por ejemplo, el delfín no tiene sistema olfatorio periférico en absoluto y no obstante presenta un hipocampo muy desarrollado, también se ha visto que su máximo desarrollo es alcanzado en animales con olfato poco desarrollado (microsomáticos), como el hombre y otros primates (Thompson, 1973).

En el cerebro fetal, el hipocampo se desarrolla por una expansión continua del borde medial del lóbulo temporal, llegando a ocupar el piso del cuerno inferior del ventrículo lateral. Su superficie ventricular se forma por una capa de sustancia blanca llamada alveus, que se forma de fibras de la formación hipocampal y continúan hasta su borde medial para tomar ahí el nombre de fimbria del hipocampo. Ésta continúa como el pilar del fórnix cuando el hipocampo termina bajo el cuerpo calloso.

El giro dentado se desarrolla a través del crecimiento de la corteza del hipocampo y se localiza entre la fimbria del hipocampo y el giro parahipocampal. El surco hipocampal está entre los giros parahipocampal y dentado. El surco fimbrio dentado está entre el giro dentado y la fimbria (Barr y Kierman, 1982).

La formación hipocampal en la rata (Figura 4) es de  $1.2 \text{ cm}^3$  aproximadamente, es una estructura compleja: elongada rostro-caudal en forma de "C", desde el núcleo septal sobre y por debajo del diencéfalo. Su eje longitudinal corre en dirección septo-temporal (Amaral y Witter, 1995).

El hipocampo tiene conexiones indirectas con la corteza cerebral, la amígdala, el hipotálamo, el septum y los tubérculos mamilares (Thompson y Kim, 1996). Casi cualquier tipo de experiencia sensorial activa por lo menos parte del hipocampo, y éste a su vez distribuye dichas señales aferentes al hipotálamo y a otras partes del sistema límbico a través del trígono (fimbria fórnix).

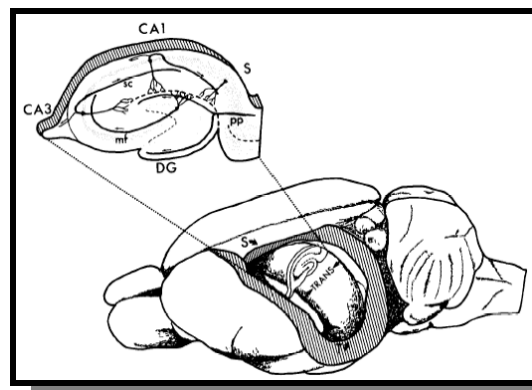


**Figura 4. Formación hipocampal en el encéfalo de la rata.**

Modificado de Paxinos y Watson (1997).

## B. Citoarquitectura

En 1911, Santiago Ramón y Cajal (citado por Witter, 1989) lo dividió en dos regiones, el regio inferior y el superior. Posteriormente, Lorente de Nó, en 1934 (citado por Amaral y Witter, 1995) lo dividió en tres campos diferentes según las células presentes y su tamaño: CA1, CA2 y CA3. El regio superior se compone por el CA1, mientras que el regio inferior se divide en CA2 y CA3 y más adelante se encuentra el giro dentado (Figura 5).

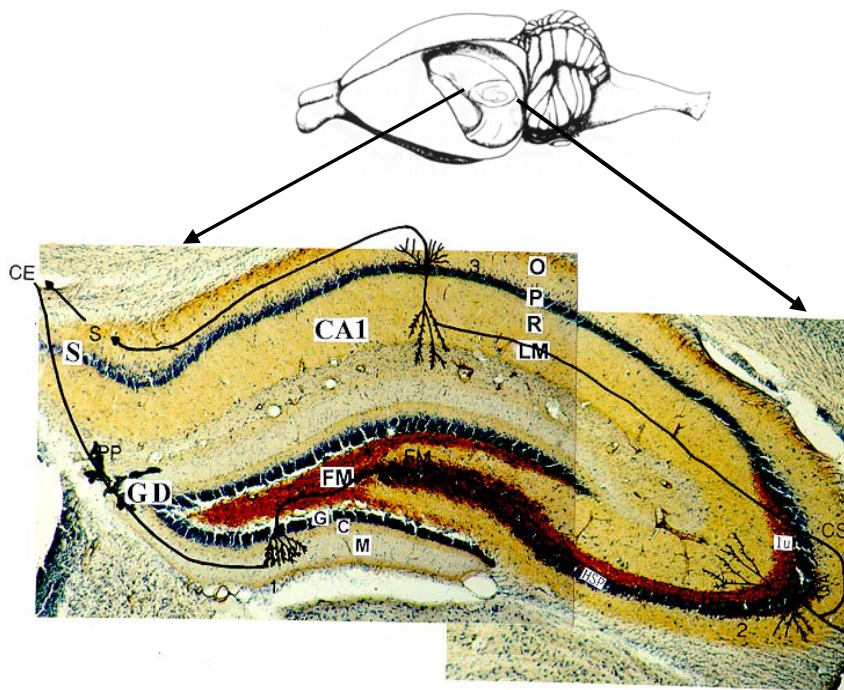


**Figura 5. Corte coronal del hipocampo y sus campos.** Se pueden observar el CA1, CA3 y el giro dentado (DG) así como el área que corresponde al subículo, cada uno con sus respectivas células nerviosas. Modificado de Amaral y Witter (1989).



En el hipocampo las neuronas de proyección son las piramidales localizadas en CA1, CA3 y las células granulares del giro dentado. Las interneuronas también están presentes en cada área o campo y en particular en la región del hilus, donde presentan diversidad de formas y son especialmente abundantes las neuronas GABAérgicas (Amaral y Witter, 1989).

Sus células se organizan en capas (Figura 6). Estas capas son, de la parte externa a la interna del hipocampo: 1) el *alveus* (ALV), 2) *stratum oriens* (O) o capa polimorfa, 3) *stratum pyramidale* (P), 4) *stratum radiatum* (R) ó capa radial y, 5) *stratum lacunosum moleculare* (LM). (Amaral y Witter, 1989).



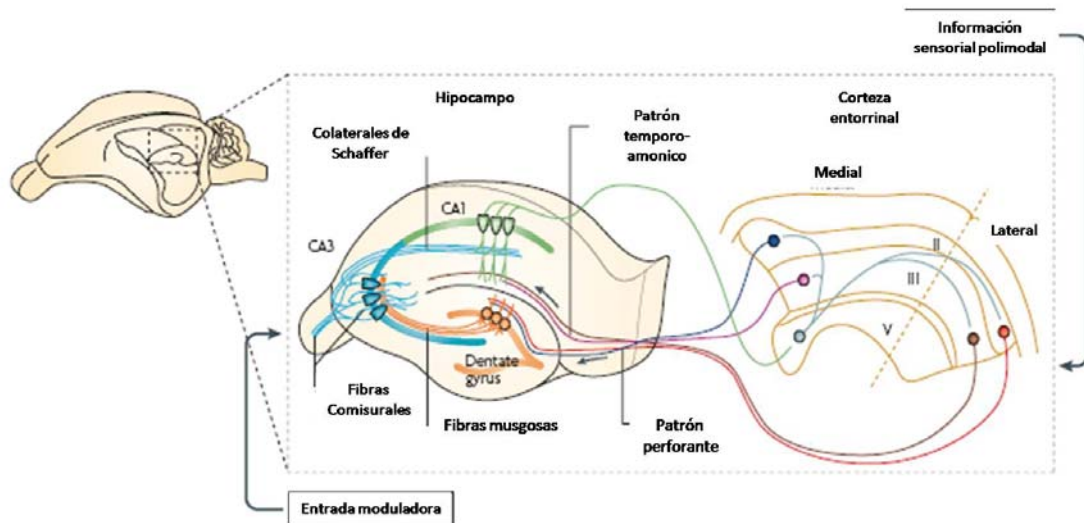
**Figura 6. Representación de la distribución de las neuronas en el hipocampo de la rata.** Se observan las neuronas de proyección en el CA1: capa piramidal (P) y sus dendritas basales en el *stratum oriens* (O) y apicales en los estratos *radiatum* (R) y *lacunosum moleculare* (LM). También se muestran las células granulares del giro dentado (GD) que proyectan sus fibras musgosas (FM) hacia las piramidales del CA3 al *stratum lucidum* (Lu), que a su vez se conectan con el *stratum radiatum* del CA1 cuyos axones se proyectan hacia el subículo (S) y la corteza entorrinal (CE).

### C. Circuito trisináptico del hipocampo

Las células piramidales del CA3 reciben las fibras musgosas del giro dentado, pero no las células del CA1. El CA2 tiene células de cuerpos largos sin inervación de fibras musgosas. Las células piramidales de CA3 tienen una dendrita basal que se extiende hacia el *oriens* y una apical que se ramifica y extiende el árbol dendrítico en el *stratum radiatum* (Amaral y Witter, 1995).

El circuito trisináptico del hipocampo (Figura 7) se inicia con la entrada de las fibras de la vía perforante provenientes de las células estrelladas y piramidales en las capas II y IV, respectivamente, de la corteza entorrinal medial y lateral, pasan a través

del complejo subicular y de la fisura hipocámpica, entran a las capas moleculares del giro dentado (GD) y del CA3 terminando en los dos tercios externos. En las células granulares forman sinapsis excitadoras sobre las espinas dendríticas, constituyendo así el primer relevo sináptico (glutamatérgico) en la entrada de información al circuito hipocampal. Las células granulares del GD envían sus axones, llamadas fibras musgosas (FM), hacia la región del hilus del GD y contactan las células en cesta y células musgosas, que envían señales inhibitoras al propio GD. Las FM alcanzan la región CA3 para hacer la mayoría de sus contactos sinápticos en interneuronas inhibitoras y en las excrescencias espinosas de las dendritas apicales (*stratum lucidum*) de las neuronas piramidales (Jaffe y Gutiérrez, 2007). Las neuronas piramidales de la región CA3 cuyos árboles dendríticos son mayores que los de las neuronas del CA1 (Ishizuka, Weber y Amaral, 1990), envían sus axones por dos vías, una hacia afuera del hipocampo a través de la fimbria (fibras comisurales), y la otra que forma la colateral mielinizada (colaterales de Schaffer) hacia la región CA1. En los *strata radiatum* y *oriens*, las colaterales de Schaffer forman sinapsis “*en passant*” sobre las dendritas apicales de las neuronas piramidales, pero también recibe fibras comisurales y del patrón perforante de la corteza entorrinal (ahora de las capas III y V). Los axones de estas neuronas piramidales del CA1 (*stratum oriens*) envían proyecciones a las neuronas piramidales del complejo subicular y a la parte profunda de la corteza entorrinal. Existe una proyección principal desde el subiculum a las capas profundas (V y VI) de la corteza entorrinal, que proyectan a las capas profundas de la corteza entorrinal proyectan a sus capas superficiales (II y III) y estas últimas dan lugar a las fibras de la vía perforante. Así, la entrada de la vía perforante a las células granulares originadas en la corteza entorrinal, y la salida desde CA1 es en gran parte la misma área, tanto por vía directa como subicular (Amaral y Witter, 1989).

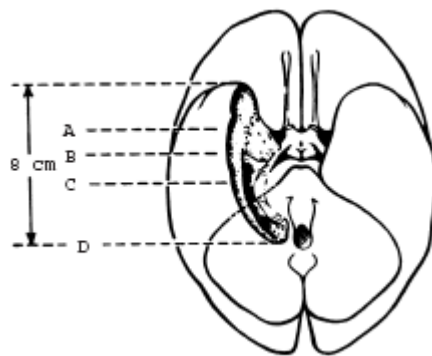


**Figura 7. Circuito del hipocampo del roedor.** Se observa la entrada de axones (patrón perforante) provenientes de las células de la capa II de la corteza entorrinal que conduce información sensorial polimodal y hacen sinapsis excitadoras con las neuronas granulares del giro dentado. Los axones de las células granulares (fibras musgosas) hacen sinapsis excitadora en las dendritas apicales de las células piramidales del CA3 y éstas a su vez con las piramidales del CA1 de manera ipsilateral a través de las colaterales de Schaffer o con el CA3 y CA1 contralateral con las fibras comisurales. También existe una entrada moduladora directa al CA3 proveniente de la capa II de la corteza entorrinal. Las dendritas apicales del CA1 también reciben entradas directas pero de la capa III de la corteza entorrinal. El esquema no muestra la gran variedad de neuronas inhibitoras en los diferentes campos. Esquema modificado de Neves, Cooke y Bliss (2008).

#### D. El hipocampo y los procesos de aprendizaje y memoria

Se ha demostrado que el hipocampo tiene un papel muy importante para establecer el aprendizaje asociativo (Thompson y Kim, 1996) y es crítico para la consolidación de la memoria, particularmente la de tipo episódico (Eichenbaum et al., 1990). Es bien conocido que pacientes hipocampectomizados presentan amnesia anterógrada, lo que implica la incapacidad para consolidar nuevas memorias episódicas a largo plazo (Milner y Penfield, 1955). Scoville y Milner describieron en 1957 el caso clínico de un paciente al que denominaron HM y que despertó un gran interés en el estudio

experimental del hipocampo y su papel en el aprendizaje y la memoria. Este paciente presentaba un cuadro de epilepsia crónica del lóbulo temporal, por lo que fue sometido a la extirpación quirúrgica bilateral del hipocampo, el núcleo amigdalino y partes de asociación multimodal de la corteza temporal en ambos hemisferios (Figura 8). La extirpación de los lóbulos temporales mediales produjo amnesia anterógrada, ya que solo era capaz de formar memorias declarativas de corto plazo durante segundos o minutos, que no se almacenaban a largo plazo, sólo recordaba los acontecimientos que habían sucedido antes de la intervención quirúrgica



**Figura 8. El caso HM.** La extirpación bilateral de aproximadamente 8 cm<sup>3</sup> que incluyeron parte del uncus (A), el hipocampo (B y C) y una parte posterior del giro parahipocampal (D) provocó en HM una amnesia anterógrada severa (incapacidad para aprender nueva información). No tuvo deterioro en el lenguaje, su razonamiento fue normal como su capacidad semántica. Era capaz de aprender nuevas habilidades (leer y escribir en un espejo, realizar un rompecabezas) pero no recordaba haberlas aprendido. Modificado de (Scoville y Milner, 1957).

La memoria no es unitaria, existen sistemas de memoria claramente distinguibles y disociables formados en diferentes estructuras neurales que se rigen por diferentes reglas y funcionan con mecanismos relativamente independientes. Una clasificación de la memoria ha sido la propuesta por Tulving (1972), quien distingue entre memoria explícita e implícita, siendo la primera una colección consciente de experiencias y hechos mientras que la segunda es el resultado de la experiencia sin necesidad de volver consciente el episodio o siquiera darse cuenta de haberlo adquirido, como los

hábitos y habilidades. Hoy día se sabe que la formación hipocampal es crucial para el establecimiento de la memoria explícita e independiente de la memoria implícita la cual requiere de los ganglios basales y otras estructuras. La memoria explícita también puede ser funcionalmente dividida en la memoria episódica, semántica y de reconocimiento. La memoria episódica es para eventos y hechos autobiográficos con fuertes componentes de lugar y tiempo que pueden ser experimentados nuevamente al recordar incluyendo no sólo la experiencia en sí, sino el contexto espacial y temporal en el que ocurrió ésta (Tulving, 1985) e involucra al hipocampo, sus conexiones con los cuerpos mamilares y el núcleo talámico anterior, estructuras cuyo daño causa severas deficiencias en éste tipo de memoria. La memoria semántica por otro lado, se refiere al contenido no contextual de la experiencia que es capaz de formar conceptos, categorías, significados concretos, etc. Este tipo de memoria involucra estructuras neocorticales posteriores y anteriores como la corteza temporal anterior y la corteza prefrontal ventrolateral del hemisferio izquierdo principalmente. La memoria de reconocimiento comparte atributos con las dos anteriores, tiene un componente episódico (conocida como “recolection memory”) que provee información del contexto en que una experiencia fue vivida y otro de familiaridad que provee información de estímulos previamente experimentados sin recordar necesariamente el contexto espacial o temporal. El componente episódico depende principalmente del hipocampo y el de familiaridad depende principalmente de la corteza perirrinal y sus conexiones con el núcleo dorsomedial del tálamo (Squire, 2004). La representación espacial detallada de lugares previamente experimentados (memoria espacial) está considerada en la memoria de tipo episódica (O'Keefe y Nadel, 1978) que requiere la memorización de elementos del ambiente y sus relaciones entre sí. Estas representaciones detalladas pueden ser vívidamente recordadas en escenas y rutas que se pueden re-experimentar y reconocer. La evidencia experimental apunta a que la información de tipo espacial no persiste luego de daños en la formación hipocampal ( Moscovitch, Rosenbau, Gilboa, Addis, Westmacott, Grady, McAndrews, Levine, Black, Winocur y Nadel., 2005). Por ejemplo, la extirpación bilateral del hipocampo en el antes citado caso clínico de HM, provocó la incapacidad para formar nuevas memorias y, en particular, le fue imposible localizar su nuevo domicilio una vez que lo cambió (Parkin, 1996). De la misma manera,

en la rata, el hipocampo codifica la información espacial del ambiente donde se encuentra el animal, creando un mapa cognitivo de éste. Este mapa provee al animal de información acerca de su localización en el ambiente. El hipocampo puede formar mapas independientes que proveen información de diferentes ambientes (Rosenzweig y Barnes, 2003).

Para realizar los estudios de plasticidad cerebral en tareas espaciales dependientes del hipocampo se han usado diversas pruebas conductuales como por ejemplo el laberinto acuático de Morris (LAM). Esta tarea consiste en entrenar a animales para localizar una plataforma de seguridad oculta por debajo del nivel del agua en un tanque circular. Para ello, la rata utiliza pistas visuales localizadas en diferentes puntos del contexto, con lo que construye una representación espacial de éste (O'Keefe y Nadel, 1979). Estudios en animales han demostrado que el aprendizaje de algunas tareas espaciales, como el laberinto acuático de Morris, se dificulta con la región hipocampal dañada (Brandeis, Brandys y Yehuda, 1989; Eichenbaum et al., 1990; Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe, 1982; Sutherland y Rodríguez, 1989).

Más información acerca del papel del hipocampo en la memoria espacial ha sido derivada del estudio electrofisiológico de las “células de lugar” hipocampales, neuronas piramidales de las regiones CA1 y CA3 que aumentan su tasa de descarga cuando el animal se encuentra en un lugar concreto del espacio (O'Keefe y Nadel, 1978; Olton, 1977). Es decir, estas células tienen un papel importante en las representaciones de tipo espacial. Una propiedad importante de estas células es que son capaces de mantener su actividad aún cuando los estímulos o pistas visuales se han eliminado, lo que indica que no son solo activadas por la estimulación sensorial, sino que representan al entorno (Poucet, 1993). Los sistemas de orientación espacial que permiten organizar conductas tales como encontrar alimento o a otros miembros de su especie, requieren de estrategias que permitan navegar en el espacio, aprender y recordar elementos para localizar lugares. La navegación espacial es una conducta compleja que se caracteriza por el desarrollo de movimientos coordinados dentro de un contexto espacial, en el que el animal integra la información externa (del ambiente) e interna (propioceptiva) para formar la representación del contexto y ubicarse en el

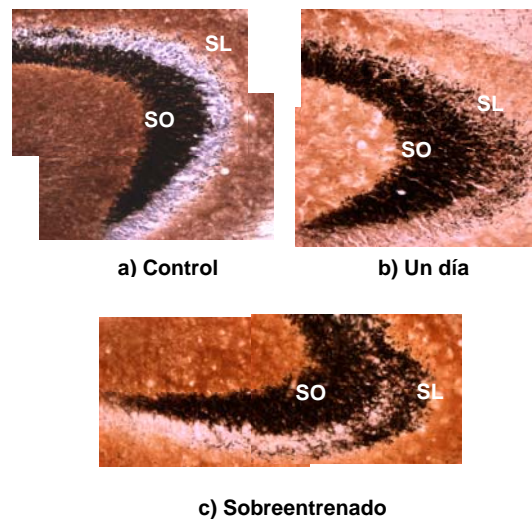
espacio (Alyan y Jander, 1994). Existen varias formas de navegar por el espacio y también varios procesos neurobiológicos implicados en ellas. La clasificación de navegación espacial hecha por O'Keefe y Nadel (1978) propone un sistema táxico y uno cartográfico, el táxico incluye el aprendizaje de series de movimientos corporales para llegar a algún lugar o la aproximación directa hacia estímulos asociados con el lugar meta. El cartográfico, por otro lado, implica un aprendizaje por asociación, en el que es necesaria la localización de un lugar respecto a la configuración de pistas disponibles en el ambiente (Morris et al., 1982) y recurre a la memoria de tipo episódica dependiente del hipocampo para su recuperación (Martínez, Quirarte, Díaz-Cintra, Quiroz y Prado-Alcalá, 2002). Probablemente la manera de recordar sea muy diferente dependiendo de cada forma de navegación pero, en general, las memorias se construyen con los mismos procesos: codificación, almacenamiento y recuperación (Santin, Rubio, Begega, Miranda y Arias, 2000).

#### E. Modificaciones estructurales en el hipocampo después de la experiencia espacial

Como se ha dicho, la plasticidad neuronal en el hipocampo parece desempeñar un papel fundamental en el aprendizaje y la formación de memorias espaciales (Brandeis et al., 1989; Morris et al., 1982; O'Keefe y Nadel, 1978; Sutherland y Rodríguez, 1989). Entre las últimas investigaciones que han descrito cambios estructurales a causa del aprendizaje de tareas espaciales se encuentra la descripción de la sinaptogénesis en el CA3 del hipocampo dorsal. A esta región llegan las proyecciones de las FM provenientes de células granulares del giro dentado y terminan principalmente en el *stratum lucidum* (SL), en la dendrita apical, en una región dendrítica que forma una estructura postsináptica particular denominada excrescencia espinosa, sobre todo al primer tercio de las neuronas piramidales (Gonzales, DeLeon Galvan, Rangel y Claiborne, 2001). En el *stratum oriens* se encuentran las dendritas basales que presentan espinas de morfología diversa. Se sabe que animales sometidos al entrenamiento en el laberinto acuático de Morris (LAM) muestran un incremento en el



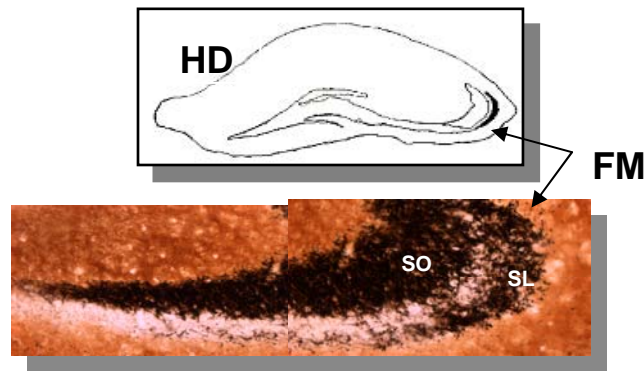
número de botones musgosos en el *stratum oriens* de CA3 en comparación a grupos control (Figura 9) (Ramírez-Amaya, Escobar, Chao y Bermúdez-Rattoni, 1999) y ocurre principalmente en la región más septal del CA3. Esto se ha relacionado con una mejoría en la ejecución durante la prueba de memoria a largo plazo en la misma tarea (Ramírez-Amaya, Balderas, Sandoval, Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2001). Este fenómeno ha sido corroborado recientemente en un par de trabajos en los que se reporta que ratas de diferentes cepas muestran el mismo incremento de las fibras musgosas (FM) en la región de CA3 del hipocampo observado tanto con la técnica de Timm como con otras técnicas de inmunohistoquímica (Holahan, Rekart, Sandoval y Routtenberg, 2006; Rekart, Sandoval y Routtenberg, 2007).



**Figura 9. Plasticidad hipocampal por sobreentrenamiento.** Los animales control que no aprenden ninguna tarea (a) presentan depósitos de zinc normales solo en el SL. El crecimiento progresivo de las FM, ocurre por entrenamiento (b) y por sobreentrenamiento de tres días (c) pueden verse las FM en el SO del CA3. Imágenes modificadas de Ramírez-Amaya, Escobar, Chao y Bermúdez-Rattoni, 1999.

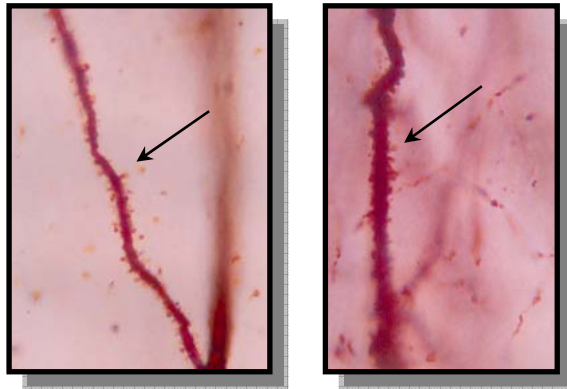
A pesar de que ya se ha descrito este crecimiento axonal (Figura 10), poco se ha dicho acerca de los cambios estructurales en los sitios postsinápticos, es decir, los cambios en las espinas dendríticas que hacen contacto con los axones provenientes de

otras áreas como producto de la experiencia. El grupo de investigadores compuesto por Leuner et al. (2003), comprobaron con la tinción de Golgi (que permite ver los componentes de la célula como soma, axón, dendritas y espinas) que una tarea asociativa de condicionamiento de parpadeo en conejos adultos (tarea dependiente del hipocampo) se asocia directamente con un incremento en la cantidad de espinas dendríticas de las células piramidales de la región CA1 del hipocampo (Figura 11). Ello sugiere que la formación de memorias asociativas incrementa el número de espinas dendríticas y a su vez el número de los contactos sinápticos (Eyre, Richter-Levin, Avital y Stewart, 2003; Toni et al., 2001).



**Figura 10. Plasticidad en el *stratum oriens*.** Arriba, corte del hipocampo dorsal (HD) en donde se indica la banda de zinc de las fibras musgosas (FM) en el *stratum oriens* que aparece por el sobreentrenamiento, la figura de abajo indica la concentración del zinc en las FM tanto en el *stratum oriens* (SO) como en el *lucidum* (SL), diferenciados por la técnica de Timm. Imágenes modificadas de (Ramirez-Amaya, Escobar, Chao y Bermúdez-Rattoni, 1999).

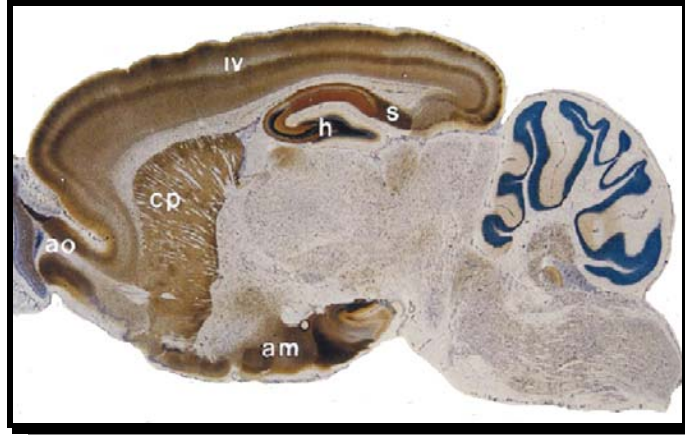
Así, la sinaptogénesis (axo-espinal) se traduce en un aumento en el número de espinas dendríticas de las neuronas implicadas, sin embargo, también existen investigaciones que demuestran que las espinas dendríticas son altamente variables, su forma y cantidad se modifican en poco tiempo (Lendvai, Stern, Chen y Svoboda, 2000; Parnass, Tashiro y Yuste, 2000).



**Figura 11. Espinas dendríticas de neuronas piramidales en el CA1.**

Las espinas tienen diferentes formas, en una categorización general se han clasificado en cortas, largas y fungiformes y más recientemente se ha visto que las espinas largas duran más tiempo y se correlacionan con una mayor efectividad sináptica en el hipocampo tratándose de tareas espaciales como el laberinto acuático de Morris (González-Burgos, Alejandro-Gomez y Cervantes, 2005; Svoboda, 2003), en ello se halla implícita la sospecha de que las espinas largas tienen una correlación estrecha con el constructo que hemos llamado “memoria de largo plazo”.

Actualmente se sabe que las neuronas piramidales del CA3 reciben la entrada de los axones de las células granulares del giro dentado en el primer tercio de la dendrita apical del *stratum lucidum* (Ishizuka, Weber y Amaral., 1990), pero no existe información acerca de los cambios en los sitios postsinápticos (excrecencias espinosas), ni tampoco en la postsinapsis del *stratum oriens* de las neuronas piramidales en el CA3.



**Figura 12. Técnica de Timm en un corte parasagital.** Puede verse un corte parasagital de cerebro de rata tratado con la técnica de Timm que revela el zinc en el sistema y muestra la importante concentración de éste en el hipocampo (h) y el subículum (s). También pueden observarse el caudado y putamen (cp), el área olfativa (ao), la amígdala (am) y la capa IV de la neocorteza.

Por otra parte, se ha observado que diversas experiencias que inducen cambios plásticos en algunas estructuras cerebrales, también tienen efectos en la adquisición de nuevas tareas. Por ejemplo, la neurogénesis en el bulbo olfatorio de ratas, asociada a un ambiente enriquecido en olores mejoró la memoria olfativa (Rocheffort, Gheusi, Vincent y Lledo, 2002). También se ha comprobado que animales que habitan en ambientes enriquecidos muestran una mayor cantidad de espinas dendríticas en el *stratum oriens* del CA1, y al mismo tiempo muestran una mejor ejecución en la tarea del LAM (Moser, Trommald y Andersen, 1994), lo que evidencia que la experiencia previa puede propiciar que el sistema fortalezca circuitos como lo es un cambio anatómico que tiende a permanecer y que puede ser funcionalmente relevante para integrar nueva información.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha postulado que la sinaptogénesis de las FM que ocurre en el hipocampo favorece el aprendizaje y la consolidación de la tarea espacial del LAM (Ramírez-Amaya et al., 2001). Diversas experiencias que propician cambios plásticos con tendencia a perdurar mejoran también la adquisición de tareas dependientes de la estructura cerebral en cuestión; el trabajo de Moser et al. (1994) ha revelado que la cantidad de espinas se incrementa en animales con experiencia en ambientes enriquecidos y que éstos mejoran su ejecución en una tarea espacial. Esto sugiere la posibilidad de que animales entrenados en el LAM, que han desarrollado cambios anatómicos en el hipocampo como los reportados por Holahan et al. (2006), Ramírez-Amaya et al. (1999) y Rekart et al. (2007), puedan tener un aprendizaje más eficiente en otra tarea espacial como el LRO en comparación con animales que no han sido entrenados previamente y, por lo tanto, carecen de dichas modificaciones plásticas. Aunque la plasticidad de botones sinápticos ha sido observada en las FM, no existe información acerca de los posibles cambios anatómicos en los sitios postsinápticos en el *stratum lucidum* (excrecencias espinosas) ni en el *stratum oriens* de las neuronas piramidales del CA3. Para determinar esto se entrenaron ratas en el LAM y posteriormente en el LRO. Su aprendizaje en el LRO fue comparado con el de ratas intactas y control de nado. Se generaron además un grupo de ratas solamente entrenadas en el LAM y otro absolutamente intacto. Los cerebros fueron procesados con la técnica de Golgi rápido para teñir la membrana celular y cuantificar las espinas dendríticas como un indicador sináptico.



## 5. OBJETIVOS

### A. Generales

- Determinar si el aprendizaje de una tarea espacial (laberinto acuático de Morris; LAM) facilita el aprendizaje de otra tarea espacial (laberinto radial de ocho brazos; LRO).
- Describir mediante la técnica de Golgi los cambios en la cantidad de espinas dendríticas que la tarea del laberinto acuático de Morris pueda producir en el hipocampo dorsal.
- Describir mediante la técnica de Golgi los cambios en los tipos de espinas dendríticas que la tarea del laberinto acuático de Morris pueda producir en el hipocampo dorsal.

### B. Particulares

#### *1. Conductuales*

- Entrenar a un grupo de ratas en una tarea del LAM.
- Comparar el aprendizaje de la tarea del LRO de ratas previamente entrenadas en el LAM con el aprendizaje en la misma tarea de un grupo previamente intacto y un grupo control de nado.
- Entrenar un grupo de ratas sólo en el LAM para describir los cambios histológicos debidos a esa única tarea.



## 2. Histológicos

- Evaluar en todos los grupos entrenados, intacto y control de nado, la cantidad y el tipo de espinas dendríticas en las dendritas basales de las células piramidales del CA3 del hipocampo con la técnica de Golgi rápido.
- Determinar la cantidad y el tipo de espina dendrítica a lo largo de tres segmentos de las dendritas basales: proximal, medial y distal.

## 6. HIPÓTESIS

1. El entrenamiento de ratas en el LAM mejorará la ejecución de una tarea espacial en el LRO.
2. El entrenamiento de ratas en el LAM producirá un aumento en la cantidad de espinas dendríticas en el *stratum oriens* de las piramidales del CA3.
3. En los grupos entrenados en el LAM prevalecerá el tipo de espina larga.
4. El sitio con mayores cambios anatómicos será el segmento proximal de las dendritas estudiadas

## 7. METODOLOGÍA

Toda la metodología se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos bioéticos del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México para el uso de animales experimentales, de acuerdo con las normas estipuladas en la “Guide for care and use of Laboratory animals” del NIH (1996).

### A. Sujetos

Se usaron ratas macho de 250 a 300 gramos, de la cepa *Sprague-Dawley*.

### B. Grupos

Se formaron 5 grupos:

- Grupo Control intacto (CI): fue un testigo de las condiciones ambientales de bioterio y de las sesiones de entrenamiento de todos los demás grupos (n=10). Proporcionó información sobre el estado normal del hipocampo de la rata sin ser sometida a entrenamiento alguno.
- Grupo Control Intacto- Laberinto radial de ocho brazos (CI-LRO): fue entrenado en la tarea del LRO y procesado para su análisis histológico después del último día de entrenamiento (n=13).
- Grupo Control de nado- Laberinto radial de ocho brazos (CN-LRO): se le permitió nadar en el LAM sin que aprendiera la tarea espacial (sin plataforma y con luces mínimas) y luego fue entrenado en la tarea espacial del LRO (n=13). Después del último día de entrenamiento fue procesado para su análisis histológico.
- Grupo Laberinto acuático de Morris (GLAM): ratas entrenadas en el laberinto acuático de Morris durante 5 días con el propósito de comprobar los efectos del aprendizaje de la tarea en el hipocampo (n=16). Fue sacrificado el mismo día que





los demás grupos (último día de entrenamiento en el LRO) y se obtuvieron los cerebros para el análisis histológico.

- Grupo Laberinto acuático de Morris- Laberinto radial de ocho brazos (LAM-LRO): fue entrenado en el LAM (plataforma oculta) durante 5 días para luego ser entrenado en la tarea espacial del LRO (n=13). Después del último día de entrenamiento en el LRO se obtuvieron los cerebros para el análisis histológico.

Según el procedimiento de Ramírez-Amaya y cols. (2001), se sabe que los cambios en las fibras musgosas por el sobreentrenamiento se observan mayormente siete días después del entrenamiento en el LAM. Los animales de los grupos GLAM y LAM-LRO fueron entrenados durante cinco días en el LAM y se dejaron pasar siete días para que los cambios en las células del hipocampo tuvieran lugar, posteriormente se procedió al entrenamiento en el LRO que constó de una sesión de exploración y cuatro sesiones de entrenamiento. Todos los animales fueron sacrificados después del LRO, excepto el grupo CI que fue sacrificado al mismo tiempo que los demás pero sin ser sometido a tarea alguna, y el grupo GLAM al que se le sacrificó al mismo tiempo pero sin haber sido sometido a la tarea de LRO.

## C. Estudio Conductual

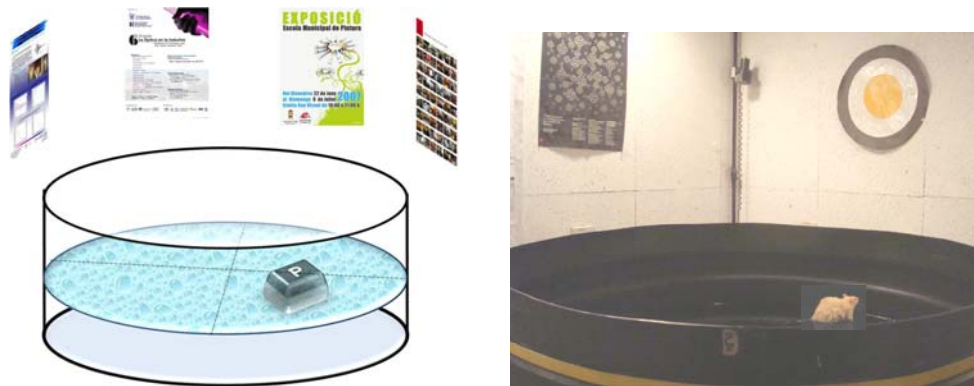
### *1. Prueba en laberinto acuático de Morris (LAM)*

El laberinto acuático de Morris (LAM, Figura 13) consiste en un tanque circular negro de plástico con un diámetro de 150 cm y una altura de 60 cm, colocado sobre una base de metal que lo sostiene a una altura de 58 cm. Este está situado en un cuarto blanco, sonoamortiguado con una dimensión de 236 cm. x 225 cm. x 242 cm. En las paredes se colocaron carteles como pistas visuales. El tanque se llenó a una altura de 30 cm de agua a una temperatura de 24°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ). En la cara externa del tanque se marcaron los cuatro ejes cardinales Norte (N), Sur (S), Este (E) y Oeste (O), dividiéndose por tanto en 4 cuadrantes en los que luego se determinaron diferentes puntos de inicio para los

ensayos, siendo siempre equidistantes de la plataforma. Se colocó una plataforma de plástico color negro con dimensiones de 10 x 10 cm., sumergida a 1 cm bajo la superficie del agua.

Los experimentos se analizaron con un sistema de video (SMART, San Diego Instruments) con el que se registraron los recorridos y la latencia de llegada a la plataforma. Los animales se sometieron a cinco sesiones de 10 ensayos cada una. En cada ensayo, el animal fue colocado dentro del tanque mirando de frente al muro en uno de los puntos designados aleatoriamente para el inicio (N, S, E, O); el animal pudo escapar del agua encontrando y subiéndose a la plataforma de escape. Cada ensayo duró 60 segundos y cuando algún animal no encontró la plataforma en ese tiempo, fue guiado manualmente hacia ella. Después de subirse a la plataforma, se les permitió a las ratas permanecer en ella durante 30 segundos y después fueron retiradas, secadas y colocadas en una caja seca por un intervalo de 30 segundos, para posteriormente iniciar con el ensayo siguiente.

La latencia (tiempo en segundos) de llegada a la plataforma de escape fue usada como una medida de adquisición según el procedimiento empleado por Brandeis et al. (1989) y Nerad, Ramírez-Amaya, Ormsby y Bermudez-Rattoni (1996). Se sabe que cada animal aprende a localizar la plataforma guiándose por las pistas en sólo un día, no obstante, su ejecución continúa mejorando hasta el quinto día (Ramírez-Amaya et al., 2001).



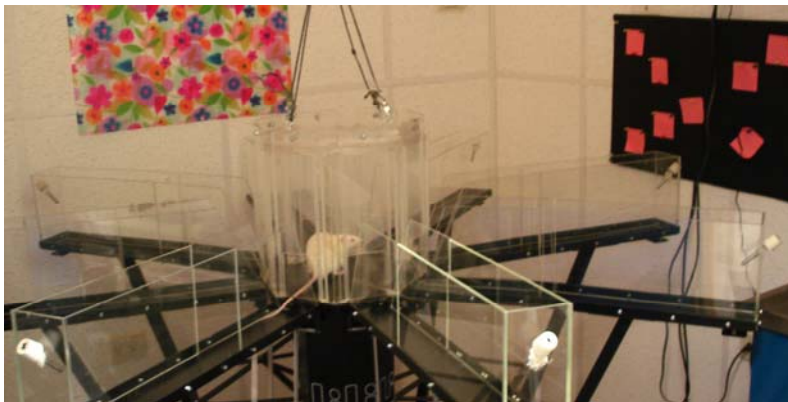
**Figura 13. Laberinto acuático de Morris.** El esquema representa el Laberinto acuático de Morris (versión plataforma oculta). Se representan las pistas visuales (carteles de diversos diseños) colocadas en el exterior del laberinto y la plataforma (P). Después de cierto número de ensayos las ratas aprenden a escapar del agua en trayectorias más breves, subiéndose a la plataforma.

## *2. Prueba en Laberinto radial de ocho brazos (LRO)*

Otra tarea espacial comúnmente usada es el laberinto radial de ocho brazos (LRO), el cual ha sido usado para estudiar algunos aspectos de la función hipocampal (Becker, Walker y Olton, 1980; Crusio y Schwegler, 2005). En la Figura 14 se muestra el LRO, el cual es un sistema formado por una plataforma con barreras de acrílico en la que convergen ocho pasillos. Los animales fueron privados del acceso a agua durante 24 horas y posteriormente se sometieron a una sesión en la que se les permitió explorar y obtener agua dulce (con glucosa al 5%) libremente durante 15 minutos al final de todos los pasillos del laberinto. El laberinto es de acrílico transparente y se colocaron pistas visuales en las paredes del cuarto. En las cuatro sesiones posteriores (periodo de entrenamiento) el agua dulce (0.1 ml) estuvo disponible solamente en 4 brazos del laberinto. Cada sesión de entrenamiento estuvo compuesta por cinco ensayos de cinco minutos cada uno (con un intervalo de un minuto entre cada ensayo). Cada ensayo comenzó colocando a la rata en el centro del laberinto y luego de 5 segundos se

levantaron las barreras de acrílico permitiendo al animal explorar el laberinto hasta encontrar y beber todos los reforzadores.

Se midió el tiempo que tardó cada rata en realizar la tarea y se calificó con error de memoria de referencia el hecho de que la rata entrara a un brazo sin reforzador o con error de memoria de trabajo el reingreso a un brazo ya visitado. Después de cada ensayo el laberinto se limpió con ácido acético (3%) para evitar que pudiera seguir alguna pista olfativa en los siguientes ensayos (procedimiento empleado por Crusio y Schwegler, 2005). La actividad de las ratas fue grabada con un sistema de video (SMART, San Diego Instruments) y se midió la latencia para tomar el último reforzador, así como el número de errores de memoria de referencia y de memoria de trabajo.



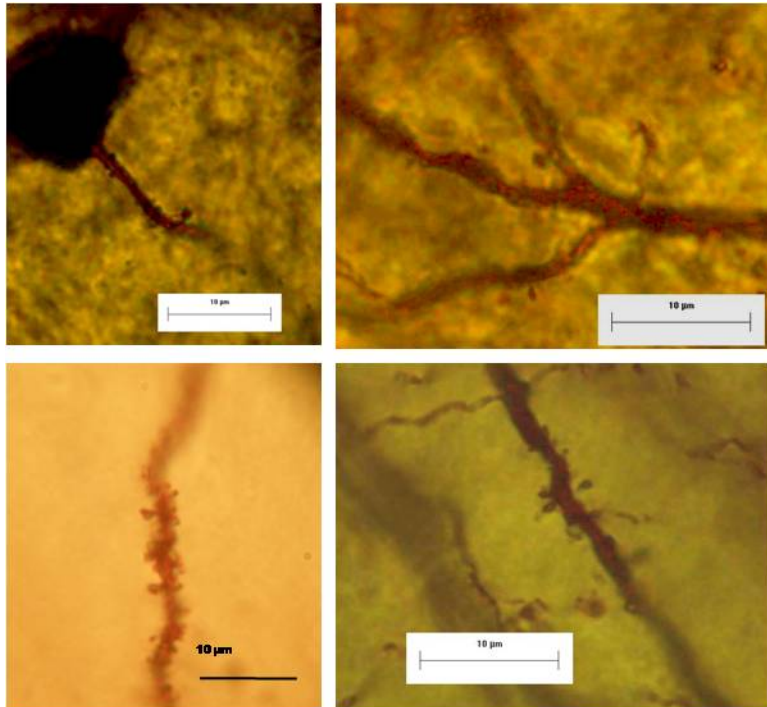
**Figura 14. Laberinto radial de ocho brazos.**

#### D. Estudio histológico

Los animales de todos los grupos fueron sacrificados por decapitación inmediatamente después de la última sesión de la prueba conductual en el LRO. Los cerebros fueron extraídos y procesados en solución de dicromato de potasio y ácido ósmico para la impregnación argéntica de Golgi-rápido.

## Impregnación argéntica de Golgi rápido

Se disectó el encéfalo y se obtuvieron bloques de aproximadamente 4 mm del hipocampo dorsal (bregma 2.8 a 4.2). Estos fragmentos se colocaron en una solución de dicromato de potasio al 4.5% con ácido ósmico al 1% en una proporción de 8:1, dejándolos en esta solución por un lapso de 12 días. Posteriormente los bloques se introdujeron en una solución de nitrato de plata al 0.75% durante 24 hrs. Se deshidrató el tejido en alcoholes graduales desde 50% hasta alcohol etílico absoluto y éter, permaneciendo 30 minutos en cada uno de los cambios. Luego se colocaron en nitrocelulosa de viscosidades graduales (5%, 10%, 15%, 20% y 30% cada 24 hrs). Los bloques se incluyeron en nitrocelulosa al 30% en moldes de plástico durante 12 h en un desecador con vapores de cloroformo al vacío. Una vez solidificado en un bloque, se cortó en un microtomo de deslizamiento (Leitz Wetlar 47160) y se obtuvieron secciones coronales de 120  $\mu\text{m}$  de grosor, las cuales se deshidrataron en alcoholes graduales y se aclararon con terpineol y con xileno para ser montadas en portaobjetos usando entellan para colocar el cubreobjetos (técnica empleada por Díaz-Cintra, García-Ruiz, Corkidi y Cintra (1994). Posteriormente se procedió al análisis morfométrico (por microscopia fotónica) de la cantidad y forma de las espinas dendríticas en 3 segmentos del *stratum oriens* en el CA3. Se seleccionaron las preparaciones que contenían los cortes del cerebro en donde se identificó el hipocampo dorsal, el cual se observó en aumentos de 10x, 20x, 63x y 100x, en un microscopio (Nikon) con óptica planapocromática. Se seleccionaron 6 neuronas piramidales del CA3 en seis cortes de seis animales. La cantidad de las espinas se midió en 3 segmentos dendríticos de 25  $\mu\text{m}$  cada uno, al tiempo que se identificó el tipo de espina: larga, corta o fungiforme (figura 15). Todo el análisis fue realizado sin que el observador pudiera identificar los grupos experimentales en las preparaciones.



**Figura 15. Espinas dendríticas.**

#### E. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos conductuales de los grupos GLAM, LAM-LRO, CN-LRO y CI-LRO se usaron las pruebas estadísticas de ANOVA de medidas repetidas para analizar el aprendizaje y ANOVA factorial para comparar el desempeño entre los grupos utilizando siempre el análisis *post hoc* de Scheffe. Para el análisis histológico se compararon todos los grupos (incluyendo el grupo CI) con el ANOVA factorial y con la prueba *post hoc* de Bonferroni que corrige para comparaciones múltiples.

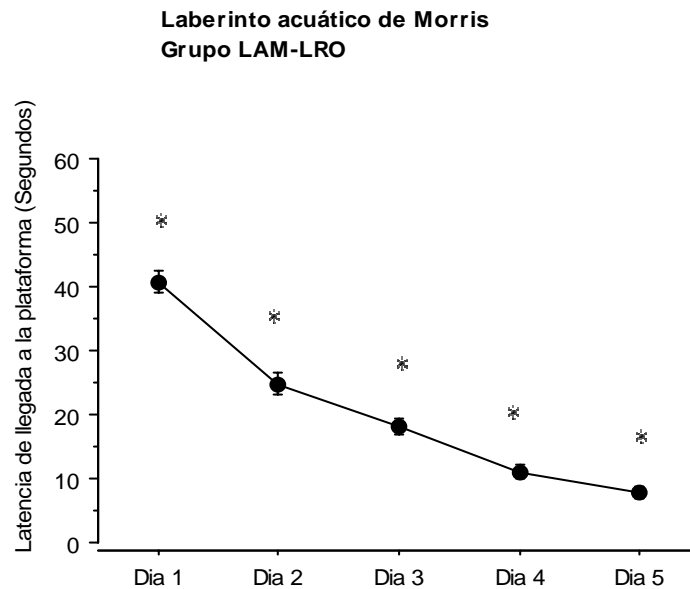
## 8. RESULTADOS

### A. Conductuales

Los resultados de la ejecución en el LAM del grupo LAM-LRO, y la ejecución de los grupos LAM-LRO, CI-LRO y CN-LRO en el laberinto radial fueron analizados con análisis de varianza (ANOVA) factorial y de medidas repetidas, el análisis *pos hoc* fue conducido con la prueba de Scheffe. También se entrenó al grupo GLAM para fines de comparación histológica.

#### 1. Laberinto acuático de Morris

En la figura 16 se observa la latencia de llegada a la plataforma del grupo LAM-LRO en el entrenamiento en el laberinto acuático de Morris.

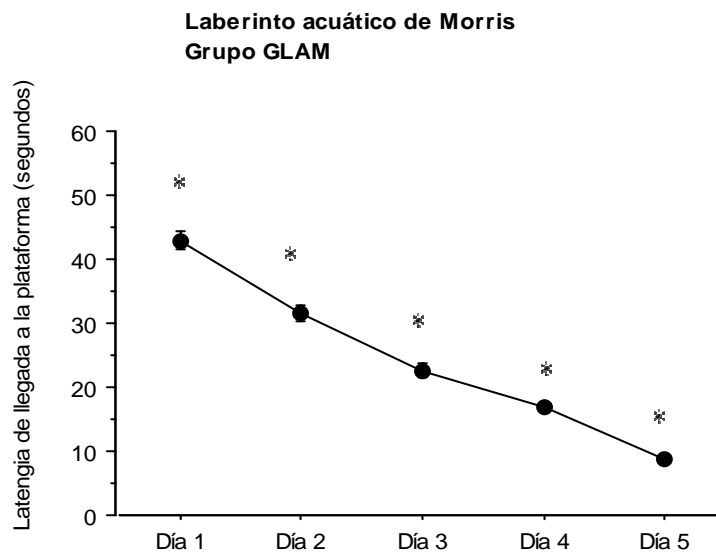


**Figura 16. Ejecución en el LAM del grupo LAM-LRO.** El eje de las ordenadas representa el promedio de la latencia para encontrar la plataforma (60 segundos máximo), mientras que en el eje de las abscisas se presentan cada una de las 5 sesiones (10 ensayos por sesión) de entrenamiento. Cada punto representa la latencia promedio de llegada a la plataforma en 10 ensayos. Se muestra el error estándar para el promedio de cada grupo por día. Los asteriscos

indican diferencias significativas entre las sesiones indicando que los animales aprendieron bien la tarea.

El análisis estadístico de la ejecución en el LAM se realizó con un ANOVA de medidas repetidas y mostró diferencias significativas a lo largo de los días ( $F_{9, 12}=6.859$ ,  $P<.001$ ), lo que indica que los animales del grupo LAM-LRO aprendieron bien la tarea. A partir del segundo ensayo del día 5 no hubo diferencias significativas, por lo tanto el entrenamiento consecutivo puede ser considerado sobreentrenamiento (Ramírez-Amaya, 2001).

En la figura 17 se observa la latencia de llegada a la plataforma del grupo GLAM (control para histología) en el entrenamiento en el laberinto acuático de Morris.



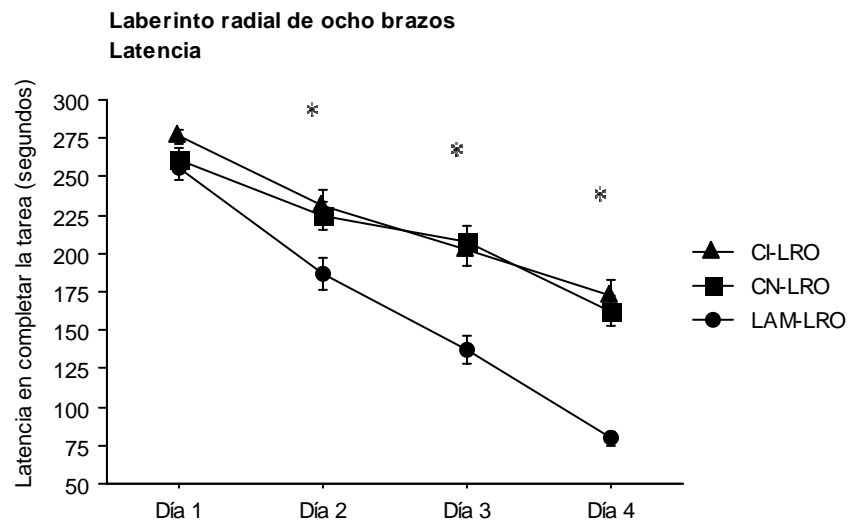
**Figura 17. Ejecución en el LAM del grupo GLAM.** El eje de las ordenadas representa el promedio de la latencia para encontrar la plataforma (60 segundos máximo), mientras que en el eje de las abscisas se presentan cada una de las 5 sesiones (10 ensayos por sesión) de entrenamiento. Cada punto representa la latencia promedio de llegada a la plataforma en 10 ensayos. Los asteriscos indican diferencias significativas entre las sesiones indicando que los animales aprendieron bien la tarea.



El mismo procedimiento con el ANOVA de medidas repetidas mostró diferencias significativas a lo largo de los días ( $F_{9, 15}=4.255$ ,  $P<.0001$ ), lo que indica que los animales del grupo GLAM aprendieron bien la tarea.

## 2. Laberinto radial de ocho brazos

Tanto el grupo LAM-LRO como los otros dos grupos controles, CN-LRO (Control de Nado) y CI-LRO (Control Intacto), fueron sometidos al entrenamiento en la tarea de LRO. En la figura 18 se muestra la ejecución de los diferentes grupos de animales en la tarea de LRO. Se puede apreciar que la pendiente de la curva en el grupo LAM-LRO es más pronunciada que la pendiente de la curva en los grupos CN-LRO y CI-LRO.



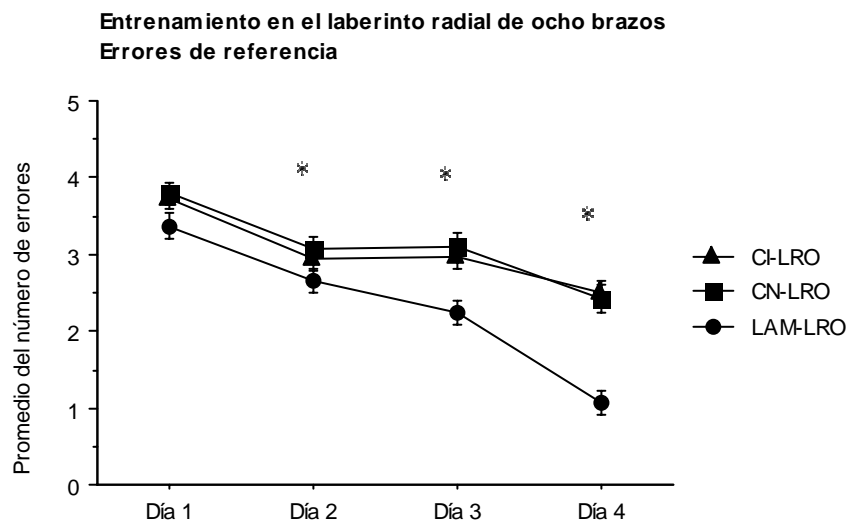
**Figura 18. Latencia en el LRO de los grupos LAM-LRO, CI-LRO y CN-LRO.** El eje de las ordenadas representa la latencia para obtener los cuatro reforzadores (300 segundos máximo), mientras que en el eje de las abscisas se presentan cada una de las cuatro sesiones (5 ensayos por sesión) de entrenamiento. Cada punto representa la latencia promedio de 5 ensayos. Se muestra el error estándar para el promedio de cada grupo por día. El decremento paulatino en la latencia indica que los animales aprendieron la tarea. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas con el grupo LAM-LRO.

El análisis estadístico de la ejecución en el LRO se realizó con un ANOVA de medidas repetidas y mostró diferencias significativas a lo largo de los días ( $P < .0001$ ), lo que indica que los animales de los tres grupos aprendieron la tarea.

Para determinar las sesiones en las que se presentaron las diferencias entre grupos se realizó un ANOVA factorial para cada punto temporal, éste señala que hay diferencias significativas entre grupos durante la adquisición del LRO en los días 2, 3 y 4.

Para identificar qué grupos difieren del experimental se realizó la prueba *pos hoc* de Scheffe para los días 2, 3 y 4. El resultado del análisis *pos hoc* con la prueba de Scheffe muestra que el grupo LAM-LRO presenta un valor en la latencia de resolución de la tarea significativamente menor que el grupo CI-LRO en el día 2 ( $F_{2, 186} = 5.791$ ,  $P < .01$ ), 3 ( $F_{2, 186} = 15.694$ ,  $P < .0001$ ) y en el día 4 ( $F_{2, 186} = 31.222$ ,  $P < .0001$ ). Al utilizar el mismo análisis *pos hoc* para comparar el resto de los grupos se observó que el grupo LAM-LRO también difiere significativamente del grupo CN-LRO en el día 2 ( $F_{2, 186} = 5.791$ ,  $P < .05$ ), 3 ( $F_{2, 186} = 15.694$ ,  $P < .0001$ ) y en el día 4 ( $F_{2, 186} = 31.222$ ,  $P < .0001$ ), mientras que los grupos control no difieren entre sí en ningún día. Esto indica que el grupo experimental aprendió más rápido la tarea de LRO que los grupos control.

Como parámetro de aprendizaje también se midió el número de errores de referencia, que es el número de entradas a brazos sin reforzador. La figura 19 muestra los resultados.



**Figura 19. Errores de referencia en el LRO de los grupos LAM-LRO, CI-LRO y CN-LRO.**

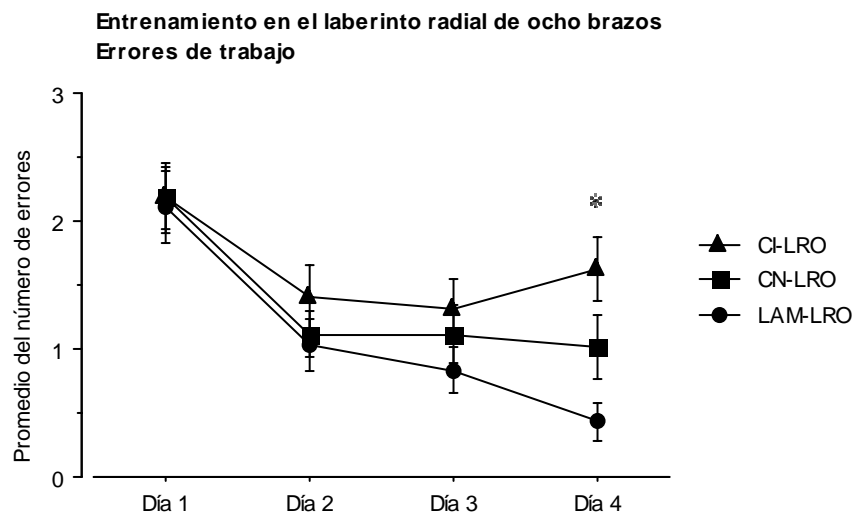
El eje de las ordenadas representa el número de errores de referencia (entrada a brazos sin reforzador), mientras que en el eje de las abscisas se presentan cada una de las cuatro sesiones (5 ensayos por sesión) de entrenamiento. Cada punto representa el promedio de errores en 5 ensayos. Se muestra el error estándar para el promedio de cada grupo por día. El decremento paulatino en el número de errores indica que los animales aprendieron la tarea. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas con el grupo LAM-LRO.

En primer lugar se buscó demostrar el aprendizaje de la tarea analizando el número de errores de referencia. Mediante un ANOVA de medidas repetidas se demostró que existen diferencias significativas a lo largo de los días ( $P < .0001$ ), lo que indica que los animales aprendieron la tarea.

Nuevamente, para determinar las sesiones en las que se presentaron las diferencias entre grupos, se realizó un ANOVA factorial. El resultado del análisis *pos hoc* con la prueba de Scheffe muestra que el grupo LAM-LRO presenta un valor en la latencia de resolución de la tarea significativamente menor que el grupo CI-LRO en el día 3 ( $F_{2, 182} = 6.555$ ,  $P < .01$ ) y en el día 4 ( $F_{2, 182} = 23.728$ ,  $P < .0001$ ). Al utilizar el mismo análisis *pos hoc* para comparar el resto de los grupos se observó que el grupo LAM-LRO también difiere significativamente del grupo CN-LRO en el día 2 ( $F_{2, 182} = 3.742$ ,

$P < .05$ ), 3 ( $F_{2, 182} = 6.555$ ,  $P < .01$ ) y en el día 4 ( $F_{2, 182} = 23.728$ ,  $P < .0001$ ), mientras que los grupos control no difieren entre sí en ningún día. De nuevo, el grupo previamente entrenado en el LAM demostró una ejecución más efectiva en la tarea.

En el análisis de los datos también fue contemplado medir el número de errores de trabajo, que son el número de entradas a un brazo ya visitado e indican el funcionamiento de la memoria de trabajo. La figura 20 muestra el desempeño de los diferentes grupos tomando en cuenta el número de errores de trabajo.



**Figura 20. Errores de trabajo en el LRO de los grupos LAM-LRO, CI-LRO y CN-LRO.** El eje de las ordenadas representa el número de errores de trabajo (entrada a brazos ya visitados), mientras que en el eje de las abscisas se presentan cada una de las cuatro sesiones (5 ensayos por sesión) de entrenamiento. Cada punto representa el promedio de errores en 5 ensayos. Se muestra el error estándar para el promedio de cada grupo por día. El asterisco señala diferencias significativas entre los grupos en el cuarto día de entrenamiento.

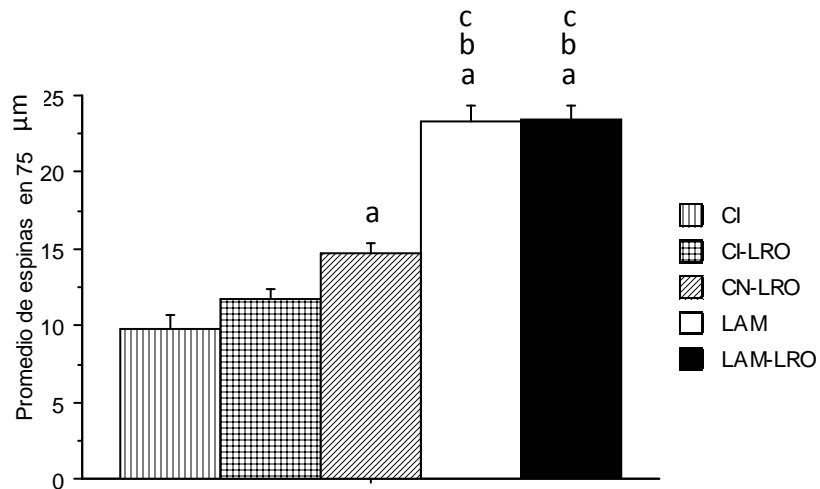
El análisis estadístico de los errores de trabajo se realizó con un ANOVA de medidas repetidas y mostró que existen diferencias significativas a lo largo de los días ( $P < .0001$ ) demostrando una mejoría de todos los grupos. El ANOVA factorial mostró diferencias entre los grupos en el día 4 ( $F_{2, 187} = 7.651$ ,  $P < .001$ ). La prueba de Scheffe

muestra que el grupo LAM-LRO presenta menos errores de trabajo que el grupo CI-LRO pero no es diferente que el grupo CN-LRO al tiempo que los grupos controles no difieren nunca entre sí.

## B. Histológicos

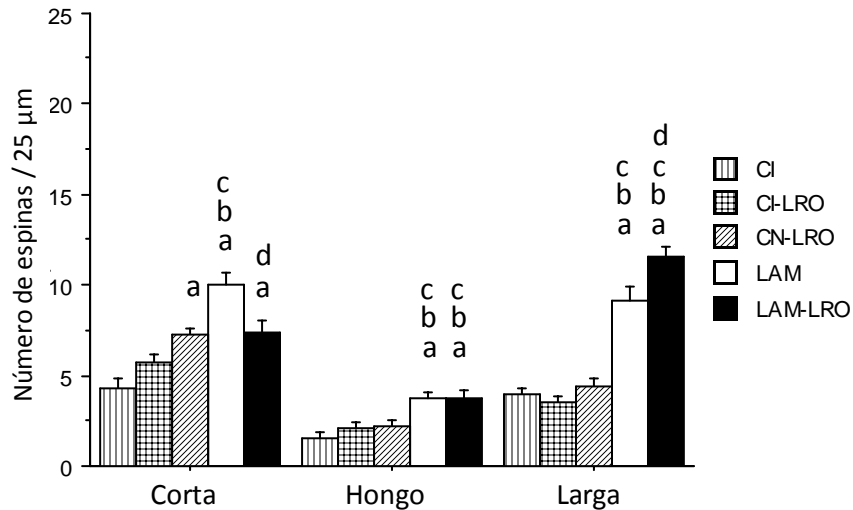
Se realizó la impregnación argéntica de Golgi rápido en los cerebros de todos los grupos. El análisis de la cantidad sináptica y la morfología espinal puso especial atención en el tipo de espina larga, corta y fungiforme en los segmentos dendríticos proximal, medial y distal.

Las espinas se clasificaron en largas si su largo era evidentemente mayor que su ancho y tenía un cuello con una cabeza de diámetro parecido. Se clasificaron como espinas en forma de hongo aquellas cuya altura fuera menor o parecida al ancho de la cabeza, la cual era mucho más grande que el cuello. Se clasificaron como espinas largas las espinas sin cuello, tan altas como anchas (Jones y Powell, 1969; Harris, Jensen, Tsao, 1992). Primero se comparó la cantidad total de espinas dendríticas contadas en los tres segmentos de todos los grupos (Figura 21).



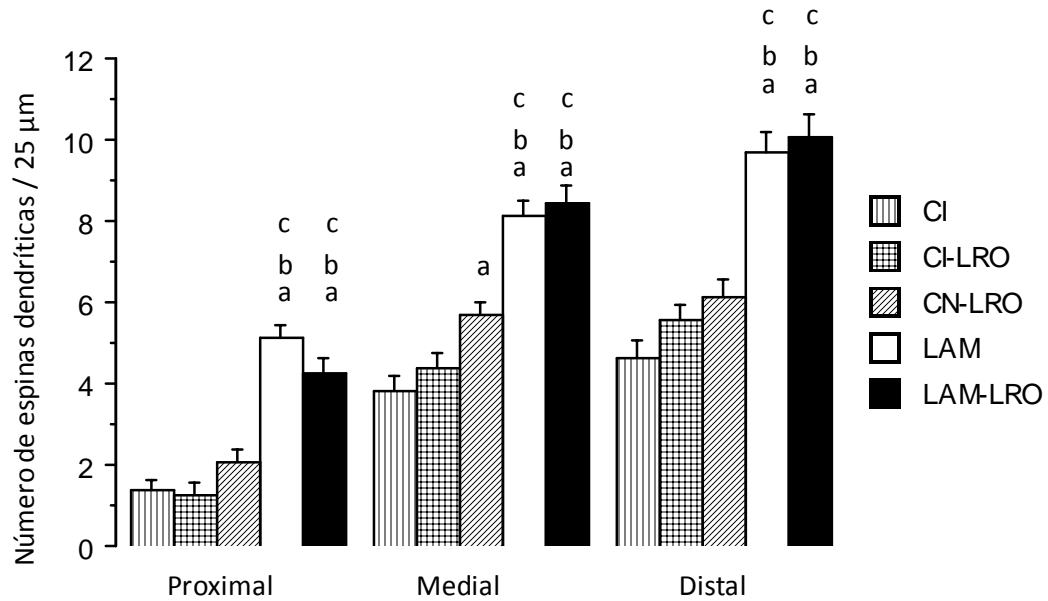
**Figura 21. Cantidad de espinas en los diferentes grupos.** Las barras representan los cinco grupos comparados. En el eje de las ordenadas la media de espinas contadas en los tres segmentos dendríticos (75  $\mu\text{m}$ ). Se muestra el error estándar para la media de cada grupo. Se le asignó una letra (a-e) a cada barra de izquierda a derecha. Las letras sobre las barras muestran las diferencias significativas entre grupos ( $P < .0001$ ).

El análisis de varianza (ANOVA) mostró diferencias significativas entre los grupos ( $F_{4, 175}=60.708$ ,  $P < .0001$ ), que analizadas a través de la prueba *pos hoc* de Bonferroni/Dunn revelan que los grupos CN-LRO, GLAM y LAM-LRO tienen mayor cantidad de espinas dendríticas que el grupo CI ( $P < .0001$ ). Por otro lado los grupos los grupos GLAM y LAM-LRO presentaron un aumento en espinas en comparación con los grupos CI-LRO y CN-LRO ( $P < .0001$ ). Posteriormente se cuantificó el número de cada tipo de espina en los diferentes grupos Figura 22.



**Figura 22. Cantidad de cada tipo de espina en diferentes grupos.** Las barras representan los diferentes tipos de espina en cada grupo. En el eje de las ordenadas se presenta la media de espinas contadas en el segmento dendrítico (25 μm). Se muestra el error estándar para la media de cada grupo. Se le asignó una letra (a-e) a cada barra de izquierda a derecha. Las letras muestran las diferencias significativas entre grupos ( $P < .001$ ).

El ANOVA mostró que los grupos presentaron diferencias en el tipo de espinas dendríticas ( $F_{4, 175} = 14.904$ ,  $P < .0001$ ). La prueba de Bonferroni/Dunn mostró que los grupos CN-LRO, GLAM y LAM-LRO presentaron mayor cantidad de espinas cortas que el grupo CI ( $P < .001$ ) mientras que el grupo GLAM presentó un aumento de espinas en comparación a los grupos CI-LRO, LAM-LRO y CN-LRO ( $P < .0001$ ). La espina con forma de hongo estuvo aumentada por igual en los grupos GLAM y LAM-LRO ( $P < .001$ ) mientras que los demás grupos no mostraron diferencias entre sí. También se observó mayor cantidad de espinas largas aunque las diferencias fueron mayores ( $P < .001$ ). Posteriormente se procedió al análisis de la cantidad de espinas dendríticas, no importando su morfología, en cada segmento: proximal, medial y distal (Figura 23).

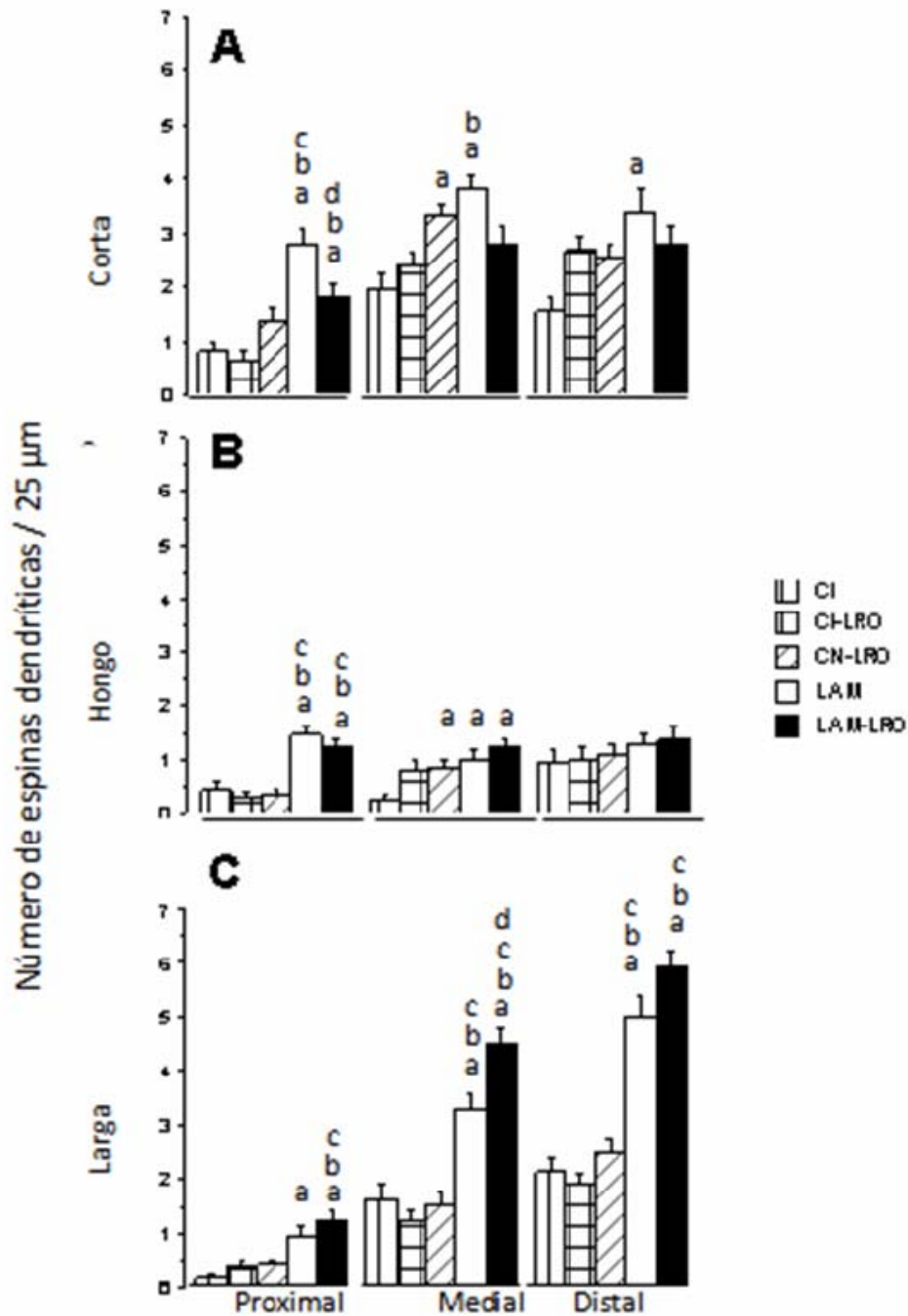


**Figura 23. Cantidad de espinas en los diferentes grupos en los tres segmentos dendríticos.** Las barras representan los cinco grupos comparados en diferentes segmentos y el eje de las ordenadas es el número de espinas contadas (25  $\mu\text{m}$ ). Se muestra el error estándar para la media de cada grupo. Se le asignó una letra (a-e) a cada barra de izquierda a derecha. Las letras muestran las diferencias significativas entre grupos ( $P < .0001$ ).

El ANOVA indicó diferencias entre los grupos en la cantidad de espinas en el segmento proximal ( $F_{4, 175}=34.144$ ,  $P < .0001$ ), medial ( $F_{4, 175}=31.407$ ,  $P < .0001$ ) y distal ( $F_{4, 175}=18.847$ ,  $P < .0001$ ). La prueba *pos hoc* mostró que en el segmento proximal y distal los grupos GLAM y LAM-LRO presentaron mayor cantidad de espinas que los grupos CI, CI-LRO y CN-LRO ( $P < .0001$ ). En el segmento medial se presentaron las mismas diferencias ( $P < .0001$ ) salvo que el grupo CN-LRO presentó mayor cantidad de espinas que el grupo CI ( $P < .0001$ ).

Con el objetivo de estudiar si el tipo de espina dominante cambiaba a lo largo de la dendrita, se estudió la prevalencia de cada tipo de espina en el segmento proximal, medial y distal (Figura 24).





**Figura 24. Cantidad de cada tipo de espina en diferentes segmentos dendríticos.** Las barras representan los diferentes grupos en los tres segmentos dendríticos. En el eje de las ordenadas se especifica el tipo de espina corta (A), en forma de hongo (B) y larga (C) y la media de espinas contadas en el segmento dendrítico. Se muestra el error estándar para la media de cada grupo. Se le asignó una letra (a-e) a cada barra de izquierda a derecha. Las letras muestran las diferencias significativas entre grupos ( $P < .005$ ).

Los grupos tuvieron diferencias significativas en la cantidad de espinas cortas en el segmento proximal ( $F_{4, 175}=15.010$ ,  $P<.0001$ ), medial ( $F_{4, 175}=6.927$ ,  $P<.0001$ ) y distal ( $F_{4, 175}=4.366$ ,  $P<.01$ ). La prueba *pos hoc* mostró que los grupos GLAM y LAM-LRO se vieron incrementadas en espinas cortas del segmento proximal al compararse con el grupo CI y el grupo CI-LRO ( $P<.001$ ). El grupo GLAM presentó más espinas que el grupo CN-LRO y que el grupo LAM-LRO ( $P<.005$ ). En el segmento medial los grupos CN-LRO y GLAM ( $P<.001$ ) presentaron mayor cantidad de espinas cortas que el grupo CI, mientras que el grupo GLAM mostró un incremento de espinas respecto al grupo CI-LRO ( $P<.001$ ). En el segmento distal sólo el grupo GLAM presentó un aumento significativo comparado con el grupo CI ( $P<.0001$ ).

La espina en forma de hongo también manifestó una distribución estadísticamente diferente en el segmento proximal ( $F_{4, 175}=12.790$ ,  $P<.0001$ ), medial ( $F_{4, 175}=6.149$ ,  $P<.0001$ ), pero no en el distal. Los grupos GLAM y LAM-LRO tuvieron un incremento de espinas en el segmento proximal respecto a los grupos controles ( $P<.001$ ) mientras que éstos no difirieron entre sí. En el segmento medial los grupos CN-LRO, GLAM y LAM-LRO mostraron un incremento de espinas ( $P<.01$ ).

Los grupos tuvieron diferencias significativas en la cantidad de espinas largas en el segmento proximal ( $F_{4, 175}=7.283$ ,  $P<.0001$ ), medial ( $F_{4, 175}=28.514$ ,  $P<.0001$ ) y distal ( $F_{4, 175}=41.840$ ,  $P<.0001$ ). En el segmento proximal los grupos GLAM y LAM-LRO mostraron diferencias con el grupo CI ( $P<.005$ ) y el grupo LAM-LRO presentó más espinas que los grupos CI-LRO y CN-LRO ( $P<.001$ ). En el segmento medial los grupos GLAM y LAM-LRO mostraron aumentos espinales en comparación con los grupos CI, CI-LRO y CN-LRO ( $P<.0001$ ). El grupo LAM-LRO presentó una mayor cantidad de espinas en comparación al grupo GLAM ( $P<.0001$ ). En el segmento medial los grupos GLAM y LAM-LRO volvieron a mostrar incrementos en la CANTIDAD DE ESPINAS en comparación con los grupos CI, CI-LRO y CN-LRO ( $P<.0001$ ). El grupo LAM-LRO no fue diferente que el grupo GLAM ( $P<.0001$ ).

Los grupos tuvieron diferencias significativas en la cantidad de espinas cortas en el segmento proximal ( $F_{4, 175}=15.010$ ,  $P<.0001$ ), medial ( $F_{4, 175}=6.927$ ,  $P<.0001$ ) y distal ( $F_{4, 175}=4.366$ ,  $P<.01$ ). La prueba *pos hoc* mostró que los grupos GLAM y LAM-LRO se

vieron incrementadas en espinas cortas del segmento proximal al compararse con el grupo CI y el grupo CI-LRO ( $P < .001$ ). El grupo GLAM presentó más espinas que el grupo CN-LRO y que el grupo LAM-LRO ( $P < .005$ ). En el segmento medial los grupos CN-LRO y GLAM ( $P < .001$ ) presentaron mayor densidad de espinas cortas que el grupo CI, mientras que el grupo GLAM mostró un incremento de espinas respecto al grupo CI-LRO ( $P < .001$ ). En el segmento distal sólo el grupo GLAM presentó un aumento significativo comparado con el grupo CI ( $P < .0001$ ).

La espina en forma de hongo también manifestó una distribución estadísticamente diferente en el segmento proximal ( $F_{4, 175} = 12.790$ ,  $P < .0001$ ) y medial ( $F_{4, 175} = 6.149$ ,  $P < .0001$ ) y distal ( $F_{4, 175} = 4.366$ ,  $P = .0022$ ) pero no en el distal. Los grupos GLAM y LAM-LRO tuvieron un incremento espinal en el segmento proximal respecto a los grupos controles ( $P < .001$ ) mientras que éstos no difirieron entre sí. En el segmento medial los grupos CN-LRO, GLAM y LAM-LRO mostraron un incremento espinal ( $P < .01$ ).

Los grupos tuvieron diferencias significativas en la cantidad de espinas largas en el segmento proximal ( $F_{4, 175} = 7.283$ ,  $P < .0001$ ), medial ( $F_{4, 175} = 28.514$ ,  $P < .0001$ ) y distal ( $F_{4, 175} = 41.840$ ,  $P < .0001$ ). En el segmento proximal los grupos GLAM y LAM-LRO mostraron diferencias con el grupo CI ( $P < .005$ ) y el grupo LAM-LRO presentó más espinas que los grupos CI-LRO y CN-LRO ( $P < .001$ ). En el segmento medial los grupos GLAM y LAM-LRO mostraron aumentos en la cantidad de espinas en comparación con los grupos CI, CI-LRO y CN-LRO ( $P < .0001$ ). El grupo LAM-LRO presentó una mayor cantidad de espinas en comparación al grupo GLAM ( $P < .0001$ ). En el segmento medial los grupos GLAM y LAM-LRO volvieron a mostrar incrementos en la densidad espinal en comparación con los grupos CI, CI-LRO y CN-LRO ( $P < .0001$ ). El grupo LAM-LRO no fue diferente que el grupo GLAM ( $P < .0001$ ).

## 9. DISCUSIÓN

La sinapsis entre las fibras musgosas y las neuronas piramidales del CA3 del hipocampo dorsal han sido implicadas en el aprendizaje y la memoria de tareas espaciales. Diferentes grupos de investigadores han demostrado correlaciones entre la extensión de las fibras musgosas del hipocampo y la capacidad de aprendizaje de tipo espacial (Bernasconi-Guastalla, Wolfer y Lipp, 1994; Crusio, Schwegler y Brust, 1993). Por otro lado, otras investigaciones han demostrado que la inactivación o lesión en la conectividad que establecen estas fibras entre el giro dentado y el CA3 pueden afectar la adquisición del mismo tipo de tareas (Lassalle, Bataille y Halley, 2000; Steffenach, Sloviter, Moser y Moser, 2002). Las fibras musgosas han demostrado ser altamente plásticas y estructuralmente sensibles a experiencias como el aprendizaje de tareas espaciales (Ramírez-Amaya et al., 1999; Ramírez-Amaya et al., 2001). Lo anterior sugiere fuertemente que la función de las fibras musgosas para el aprendizaje de tipo espacial depende en gran parte de su estructura y extensión. El análisis estadístico de nuestro experimento comprobó que el entrenamiento en el laberinto acuático de Morris, que induce el crecimiento de las fibras musgosas, facilitó el aprendizaje de una nueva tarea espacial que requiere de la participación del mismo sistema de fibras musgosas, en comparación con ratas intactas o control de nado. La hipótesis de que el entrenamiento en el LAM mejora la ejecución en el LRO, fue aceptada. El grupo previamente entrenado obtuvo latencias menores para completar la tarea y cometió menos errores de referencia mientras que los grupos controles CN-LRO y CI-LRO no presentaron diferencias entre sí. Ambos indicadores fueron consistentes al revelar que las ratas previamente entrenadas difirieron de las controles a partir del segundo día de entrenamiento en el LRO. Estos resultados van en concordancia con los hallazgos conductuales que otros grupos han reportado en donde se observa que algunas experiencias previas pueden facilitar la adquisición de nuevas tareas (Kinsley et al., 1999). Por otro lado, también ha sido reportado que esta mejora puede correlacionar con cambios plásticos en las estructuras implicadas en la resolución de la primera tarea (Kinsley et al., 2006; Moser et al., 1994; Rochefort et al., 2002).

Nuestros resultados revelan que el aprendizaje de la primera tarea también mejoró la memoria de trabajo y pensamos que el LAM pudo haber potenciado la función de procesos hipocampales que se utilizan para la resolución de estas tareas (Crusio et al., 1993; Schwegler, Crusio y Brust, 1990).

También es posible que esta mejoría sea la consecuencia de eventos plásticos no descritos en el presente trabajo, los cuales pueden ser de naturaleza puramente funcional o implicar cambios estructurales en otras estructuras como la corteza prefrontal, que es esencial para el establecimiento de la memoria de trabajo en tareas espaciales (Kesner, Hunt, Williams y Long, 1996). A nivel celular ya ha sido demostrado que la longitud de las dendritas y la cantidad espinal de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal está relacionada con la eficiencia en tareas que involucran a la memoria de trabajo (Pérez-Vega, Feria-Velasco y González-Burgos, 2000).

Nuestro análisis histológico demostró que el aprendizaje previo de la tarea espacial en el LAM produjo un incremento en la cantidad espinal de las dendritas basales de las células piramidales del CA3. Los grupos previamente entrenados (GLAM y LAM-LRO) aumentaron el número de espinas dendríticas, esto va en congruencia con la literatura, ya que resultados similares han sido descritos en el giro dentado del hipocampo como resultado del entrenamiento espacial (O'Malley, O'Connell, Murphy y Regan, 2000), no obstante la espinogénesis en el CA3 probablemente corresponda a la axogénesis descrita por otros investigadores en el mismo tipo de entrenamiento (Ramírez-Amaya et al., 1999). El grupo CN-LRO exhibió un aumento de espinas que llegó a ser significativo solamente comparado con el grupo CI de lo que se puede deducir un grado de espinogénesis en respuesta al ejercicio que no había sido descrito en estas condiciones.

Al hacer la distinción morfológica de las espinas se logró observar (figura 21) que los grupos mostraron modificaciones diferenciales en los tipos de espinas. El grupo GLAM mostró mayor cantidad de espinas cortas en comparación a todos los demás grupos y un aumento en las espinas en forma de hongo y larga con respecto a los grupos controles. El grupo LAM-LRO no mostró diferencias en la espina corta en comparación con los grupos CI-LRO ni CN-LRO, sin embargo la cantidad total de

espinas es mayor en este grupo en comparación con los controles; la distinción de tipo de espinas muestra que en este grupo aumentó el número de espinas largas y en forma de hongo, cuya estructura ha sido correlacionada con una mayor efectividad sináptica porque el cuello altera las propiedades biofísicas de la membrana aumentando la resistencia al paso de corriente, mientras que por otro lado contienen varios sitios postsinápticos activos (Harris, Jensen y, 1992) lo que podría tener relación con la mejoría en la segunda tarea. Es posible que este aumento en espinas largas sea a partir de la espina corta, que es la espina que se modifica más rápidamente, tiene menor cantidad de receptores AMPA y precisamente sufre cambios estructurales a partir de estímulos eléctricos de alta frecuencia.

Al analizar la distribución de las espinas a lo largo de los diferentes segmentos dendríticos se encontró que los dos grupos experimentales (GLAM y LAM-LRO) presentaron mayor cantidad de espinas en todos los segmentos (proximal, medial y distal) mientras que los grupos controles no difirieron entre sí, con excepción del grupo CN-LRO que presentó mayor cantidad que el grupo CI en el segmento medial.

Debido a que aún no existen investigaciones que reporten el tipo de espina que predomina en cada segmento dendrítico, se analizó la cantidad de cada tipo de espina en los diferentes segmentos. Los resultados observados en la cuantificación de espinas cortas parecen estar de acuerdo con trabajos según los cuales, la espina corta es el tipo de espina más variable (Harris, 1999) y muestra diferencias en el segmento proximal producto del entrenamiento en el caso del grupo GLAM, sin embargo, el grupo LAM-LRO no difiere del grupo CN-LRO pero sí del grupo GLAM, probablemente esto se explique por el aumento de espinas largas en el segmento distal que sí es mayor que en el grupo GLAM para el segmento medial y distal. De la misma manera, en el segmento medial la espina corta se ve aumentada en los grupos CN-LRO y GLAM en comparación a los grupos CI y CI-LRO, lo que sugiere ser consecuencia del ejercicio físico. En el segmento distal sólo el grupo GLAM tuvo más espinas cortas que el grupo CI. Los demás grupos no mostraron diferencias. Probablemente esa espinogénesis se consolidó con la experiencia del LAM y en el caso del grupo LAM-LRO que además enfrentó el aprendizaje de la segunda tarea.

El número de espinas en forma de hongo se observó aumentado consistentemente en el segmento proximal en el caso de los grupos previamente entrenados en comparación a los grupos control, mientras en el segmento distal no existió diferencia. La espina larga mostró cambios en el segmento medial y distal en los grupos GLAM y LAM-LRO. Se registró un incremento de ésta en el segmento medial del grupo LAM-LRO en comparación al grupo GLAM. En el segmento proximal las diferencias mostraron una tendencia parecida aunque sólo el grupo LAM-LRO fue diferente de los grupos controles, lo que deja claro que los cambios más importantes en la espina larga ocurren en los segmentos medial y distal y que el segmento proximal, si bien presenta las mismas tendencias, no sufre cambios tan importantes.

Los resultados de estos experimentos confirman que el entrenamiento espacial de ratas adultas se asocia con un incremento en las espinas dendríticas basales de las neuronas piramidales del CA3, lo que indica un mayor número de sinapsis por célula, además produce una prevalencia diferencial del tipo de espina larga. Los animales con estas alteraciones en la conectividad hipocampal también mostraron incrementada la habilidad para aprender otra tarea de la misma naturaleza, de lo que se infiere que el entrenamiento espacial puede inducir cambios en la conectividad de las neuronas, probablemente la generación y el fortalecimiento de vías sinápticas para producir ensambles que modifican la función hipocampal, lo que mejora la capacidad para procesos cognitivos dependientes de éste, como lo es el aprendizaje de nuevas tareas espaciales.

## 10. CONCLUSIONES

El aprendizaje de una tarea espacial en el laberinto acuático de Morris causa modificaciones estructurales de largo plazo en el CA3 del hipocampo dorsal. Este aprendizaje mejora la adquisición de una segunda tarea espacial en el laberinto radial de ocho brazos. Los animales previamente entrenados adquieren más rápido la tarea que los controles y mejoran su memoria de referencia y de trabajo. Estos animales presentan cambios postsinápticos en el CA3 del hipocampo en cantidad, forma y localización de espinas dendríticas. La cantidad de espinas se ve aumentada como resultado del aprendizaje de la primera tarea y tiene lugar en los tres segmentos estudiados. El aumento ocurre en los tipos de espina en forma de hongo y larga, pero la demanda de la segunda tarea parece disminuir el tipo de espina corta y aumentar el tipo de espina larga sobretodo en el segmento distal, mientras que la disminución de cortas ocurre en los tres segmentos. El aprendizaje provocó aumentos en el tipo de espina en forma de hongo en el segmento proximal e incrementos discretos en el segmento medial pero no en el distal. El ejercicio físico parece contribuir al aumento en la cantidad de espinas, sobre todo de los tipos de espina corta y en forma de hongo en el segmento medial. Aún no se sabe si estos cambios anatómicos producto del aprendizaje, que facilitan el aprendizaje de una segunda tarea espacial, pudieran ser relevantes para el aprendizaje de tareas no espaciales. Los cambios anatómicos fueron registrados en el CA3 del hipocampo dorsal y queda por investigar posibles cambios en otras estructuras como el CA1 del hipocampo, la corteza prefrontal y corteza motora.





## 11. BIBLIOGRAFÍA

ALMAGUER-MELIAN W, BERGADO-ROSADO J Y CRUZ-AGUADO R. 2005. PLASTICIDAD SINÁPTICA DURADERA (LTP): UN PUNTO DE PARTIDA PARA ENTENDER LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA. RCIM 1, 1684-1185.

ALYAN S Y JANDER R. 1994. SHORT-RANGE HOMING IN THE HOUSE MOUSE, MUS MUSCULUS: STAGES IN THE LEARNING OF DIRECTIONS. ANIM. BEHAV. 48, 285-298.

AMARAL DG Y WITTER MP. 1989. THE THREE-DIMENSIONAL ORGANIZATION OF THE HIPPOCAMPAL FORMATION: A REVIEW OF ANATOMICAL DATA. NEUROSCIENCE. 31, 571-591.

AMARAL DG Y WITTER MP. 1995. HIPPOCAMPAL FORMATION. EN G. PAXINOS (ED.), THE RAT NERVOUS SYSTEM. (PP. 443-493). SAN DIEGO: ACADEMIC PRESS.

BAILEY CH Y KANDEL ER. 1993. STRUCTURAL CHANGES ACCOMPANYING MEMORY STORAGE. ANNU. REV. PHYSIOL. 55, 397-426.

BALDERAS I, RAMIREZ-AMAYA V Y BERMUDEZ-RATTONI F. 2004. CAMBIOS MORFOLOGICOS ASOCIADOS A LA MEMORIA. REV. NEUROL. 38, 944-948.

BECKER JT, WALKER JA Y OLTON DS. 1980. NEUROANATOMICAL BASES OF SPATIAL MEMORY. BRAIN RES. 200, 307-320.

BERNASCONI-GUASTALLA S, WOLFER DP Y LIPP HP. 1994. HIPPOCAMPAL MOSSY FIBERS AND SWIMMING NAVIGATION IN MICE: CORRELATIONS WITH SIZE AND LEFT-RIGHT ASYMMETRIES. HIPPOCAMPUS. 4, 53-63.

BILSLAND JG, HALDON C, GODDARD J, OLIVER K, MURRAY F, WHEELDON A, CUMBERBATCH J, MCALLISTER G Y MUNOZ-SANJUAN I. 2006. A RAPID METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF MOUSE HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS IN VIVO BY FLOW CYTOMETRY. VALIDATION WITH CONVENTIONAL AND ENHANCED IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS. J. NEUROSCI. METHODS. 157, 54-63.



BLISS TV Y LOMO T. 1973. LONG-LASTING POTENTIATION OF SYNAPTIC TRANSMISSION IN THE DENTATE AREA OF THE ANAESTHETIZED RABBIT FOLLOWING STIMULATION OF THE PERFORANT PATH. J. PHYSIO.. 232, 331-356.

BLISS TV Y COLLINGRIDGE GL. 1993. A SYNAPTIC MODEL OF MEMORY: LONG-TERM POTENTIATION IN THE HIPPOCAMPUS. NATURE. 361, 31-39.

BORTOLOTTO ZA Y COLLINGRIDGE GL. 1993. CHARACTERISATION OF LTP INDUCED BY THE ACTIVATION OF GLUTAMATE METABOTROPIC RECEPTORS IN AREA CA1 OF THE HIPPOCAMPUS. NEUROPHARMACOLOGY. 32, 1-9.

BORTOLOTTO ZA, NISTICO R, MORE JC, JANE DE, COLLINGRIDGE GL. 2005. KAINATE RECEPTORS AND MOSSY FIBER LTP. NEUROTOXICOLOGY. 26, :769-77.

BRANDEIS R, BRANDYS Y Y YEHUDA S. 1989. THE USE OF THE MORRIS WATER MAZE IN THE STUDY OF MEMORY AND LEARNING. INT. J. NEUROSCI. 48, 29-69.

BROWN RE Y MILNER PM. 2003. THE LEGACY OF DONALD O. HEBB: MORE THAN THE HEBB SYNAPSE. NAT. REV. NEUROSCI. S. 4, 1013-1019.

CAJAL SR. 1894. LA FINE STRUCTURE DES CENTRES NERVEUX. PROC. R. SOC. LOND. 55, 444-468.

CRUSIO WE, SCHWEGLER H Y BRUST I. 1993. COVARIATIONS BETWEEN HIPPOCAMPAL MOSSY FIBRES AND WORKING AND REFERENCE MEMORY IN SPATIAL AND NON-SPATIAL RADIAL MAZE TASKS IN MICE. EUR. J. NEUROSCI. 5, 1413-1420.

CRUSIO WE Y SCHWEGLER H. 2005. LEARNING SPATIAL ORIENTATION TASKS IN THE RADIAL-MAZE AND STRUCTURAL VARIATION IN THE HIPPOCAMPUS IN INBRED MICE. BEHAV. BRAIN FUNCT. 1, 3.

COOKE SF, BLISS TV. 2006. PLASTICITY IN THE HUMAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM. BRAIN. 129, 1659-73.

DIAZ-CINTRA S, GARCIA-RUIZ M, CORKIDI G Y CINTRA L. 1994. EFFECTS OF PRENATAL MALNUTRITION AND POSTNATAL NUTRITIONAL REHABILITATION ON CA3 HIPPOCAMPAL PYRAMIDAL CELLS IN RATS OF FOUR AGES. *BRAIN RES.* 662, 117-126.

DUDAI Y. 2002. MOLECULAR BASES OF LONG-TERM MEMORIES: A QUESTION OF PERSISTENCE. *CURR. OPIN. NEUROBIOL.* 12, 211-216.

EICHENBAUM H, STEWART C Y MORRIS RG. 1990. HIPPOCAMPAL REPRESENTATION IN PLACE LEARNING. *J. NEUROSCI.* 10, 3531-3542.

ENGERT F Y BONHOEFFER T. 1999. DENDRITIC SPINE CHANGES ASSOCIATED WITH HIPPOCAMPAL LONG-TERM SYNAPTIC PLASTICITY. *NATURE.* 399, 66-70.

EYRE MD, RICHTER-LEVIN G, AVITAL A Y STEWART MG. 2003. MORPHOLOGICAL CHANGES IN HIPPOCAMPAL DENTATE GYRUS SYNAPSES FOLLOWING SPATIAL LEARNING IN RATS ARE TRANSIENT. *EUR. J. NEUROSCI.* 17, 1973-1980.

GONZALES RB, DELEON GALVAN CJ, RANGEL YM Y CLAIBORNE BJ. 2001. DISTRIBUTION OF THORNY EXCRESCENCES ON CA3 PYRAMIDAL NEURONS IN THE RAT HIPPOCAMPUS. *J COMP NEUROL.* 430, 357-68.

GRUART A, MUÑOZ MD Y DELGADO-GARCIA JM. 2006. INVOLVEMENT OF THE CA3-CA1 SYNAPSE IN THE ACQUISITION OF ASSOCIATIVE LEARNING IN BEHAVING MICE. *J NEUROSCI.* 25, 1077-87.

GUYTON A. 1989. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO. MADRID: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

HARRIS EW Y COTMAN CW. 1986. LONG-TERM POTENTIATION OF GUINEA PIG MOSSY FIBER RESPONSES IS NOT BLOCKED BY N-METHYL D-ASPARTATE ANTAGONISTS. *NEUROSCI LETT.* 25, 132-137.

HARRIS KM, JENSEN FE Y TSAO B.J. 1992. THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF DENDRITIC SPINES AND SYNAPSES IN RAT HIPPOCAMPUS (CA1) AT POSTNATAL DAY 15 AND ADULT AGES:

IMPLICATIONS FOR THE MATURATION OF SYNAPTIC PHYSIOLOGY AND LONG-TERM POTENTIATION. NEUROSCI. 12, 2685-705.

HARRIS KM. 1999. STRUCTURE, DEVELOPMENT, AND PLASTICITY OF DENDRITIC SPINES. CURR. OPIN. NEUROBIO.. 9, 343-348.

HEBB D. 1949. THE ORGANIZATION OF BEHAVIOR; A NEUROPSYCHOLOGICAL THEORY. NEW YORK: WILEY & SONS. P 335.

HOLAHAN MR, REKART JL, SANDOVAL J Y ROUTTENBERG A. 2006. SPATIAL LEARNING INDUCES PRESYNAPTIC STRUCTURAL REMODELING IN THE HIPPOCAMPAL MOSSY FIBER SYSTEM OF TWO RAT STRAINS. HIPPOCAMPUS. 16, 560-570.

HOLSCHER C. 2003. TIME, SPACE AND HIPPOCAMPAL FUNCTIONS. REV. NEUROSC. 14, 253-284.

HOLTMAAT AJ, TRACHTENBERG JT, WILBRECHT L, SHEPHERD GM, ZHANG X, KNOTT GW Y SVOBODA K. 2005. TRANSIENT AND PERSISTENT DENDRITIC SPINES IN THE NEOCORTEX IN VIVO. NEURON. 45, 279-291.

INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. "GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS". 1996. ACADEMY PRESS WASHINGTON, D.C.

ISHIZUKA N, WEBER J Y AMARAL DG. 1990. ORGANIZATION OF INTRAHIPPOCAMPAL PROJECTIONS ORIGINATING FROM CA3 PYRAMIDAL CELLS IN THE RAT. J. COMP. NEUROL. 295, 580-623.

JAFFE DB Y GUTIERREZ R. 2007. MOSSY FIBER SYNAPTIC TRANSMISSION: COMMUNICATION FROM THE DENTATE GYRUS TO AREA CA3. PROG. BRAIN RES. 163, 109-132.

JARRARD LE. 1993. ON THE ROLE OF THE HIPPOCAMPUS IN LEARNING AND MEMORY IN THE RAT. BEHAV. NEURAL. BIOL. 60, 9-26.

JONES EG Y POWELL TPS. 1969. MORPHOLOGICAL VARIATIONS IN THE DENDRITIC SPINES OF THE NEOCORTEX. *J CELL SCI* 5, 509-529.

KANDEL ER, SCHAWARTZ JH Y JESSELL TM. 2001. CELLULAR MECHANISMS OF LEARNING AND THE BIOLOGICAL BASIS OF INDIVIDUALITY. EN E.R. KANDEL, J.H. SCHWARTZ Y T.M. JESSELL (EDS.), *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. (PP. 1247-1289). NEW YORK: MCGRAW HILL.

KESNER RP, HUNT ME, WILLIAMS JM Y LONG JM. 1996. PREFRONTAL CORTEX AND WORKING MEMORY FOR SPATIAL RESPONSE, SPATIAL LOCATION, AND VISUAL OBJECT INFORMATION IN THE RAT. *CEREB. CORTEX*. 6, 311-318.

KINSLEY CH, MADONIA L, GIFFORD GW, TURESKI K, GRIFFIN GR, LOWRY C, WILLIAMS J, COLLINS J, MCLEARIE H Y LAMBERT KG. 1999. MOTHERHOOD IMPROVES LEARNING AND MEMORY. *NATURE*. 402, 137-138.

KINSLEY CH, TRAINER R, STAFISSO-SANDOZ G, QUADROS P, MARCUS LK, HEARON C, MEYER EA, HESTER N, MORGAN M, KOZUB FJ Y LAMBERT KG. 2006. MOTHERHOOD AND THE HORMONES OF PREGNANCY MODIFY CONCENTRATIONS OF HIPPOCAMPAL NEURONAL DENDRITIC SPINES. *HORM. BEHAV.* 49, 131-142.

KLEIM JA, LUSSNIG E, SCHWARZ ER, COMERY TA Y GREENOUGH WT. 1996. SYNAPTOGENESIS AND FOS EXPRESSION IN THE MOTOR CORTEX OF THE ADULT RAT AFTER MOTOR SKILL LEARNING. *J. NEUROSCI.* 16, 4529-4535.

LASSALLE JM, BATAILLE T Y HALLEY H. 2000. REVERSIBLE INACTIVATION OF THE HIPPOCAMPAL MOSSY FIBER SYNAPSES IN MICE IMPAIRS SPATIAL LEARNING, BUT NEITHER CONSOLIDATION NOR MEMORY RETRIEVAL, IN THE MORRIS NAVIGATION TASK. *NEUROBIOL. LEARN. MEM.* 73, 243-257.

LENDVAI B, STERN EA, CHEN B Y SVOBODA K. 2000. EXPERIENCE-DEPENDENT PLASTICITY OF DENDRITIC SPINES IN THE DEVELOPING RAT BARREL CORTEX IN VIVO. *NATURE*. 404, 876-881.

LEUNER B, FALDUTO J Y SHORS TJ. 2003. ASSOCIATIVE MEMORY FORMATION INCREASES THE OBSERVATION OF DENDRITIC SPINES IN THE HIPPOCAMPUS. *J. NEUROSCI.* 23, 659-665.

MALENKA RC Y NICOLLI RA. 1999. LONG-TERM POTENTIATION-APECADE OF PROGRESS? SCIENCE (NEW YORK, N.Y. 17;285(5435): 1870-1874.

MARTINEZ I, QUIRARTE GL, DIAZ-CINTRA S, QUIROZ C Y PRADO-ALCALA RA. 2002. EFFECTS OF LESIONS OF HIPPOCAMPAL FIELDS CA1 AND CA3 ON ACQUISITION OF INHIBITORY AVOIDANCE. NEUROPSYCHOBIOLOGY. 46, 97-103.

MCNAUGHTON BL, BARNES CA, RAO G, BALDWIN J Y RASMUSSEN M. 1986. LONG-TERM ENHANCEMENT OF HIPPOCAMPAL SYNAPTIC TRANSMISSION AND THE ACQUISITION OF SPATIAL INFORMATION. J. NEUROSCI. 6, 563-571.

MILNER B Y PENFIELD W. 1955. THE EFFECT OF HIPPOCAMPAL LESIONS ON RECENT MEMORY. TRANS. AM. NEUROL. ASSOC. 42-48.

MORRIS RG, GARRUD P, RAWLINS JN Y O'KEEFE J. 1982. PLACE NAVIGATION IMPAIRED IN RATS WITH HIPPOCAMPAL LESIONS. NATURE. 297, 681-683.

MORRIS RG, ANDERSON E, LYNCH GS Y BAUDRY M. 1986. SELECTIVE IMPAIRMENT OF LEARNING AND BLOCKADE OF LONG-TERM POTENTIATION BY AN N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTAGONIST, AP5. NATURE. 319, 774-776.

MOSCOVITCH M, ROSENBAUM RS, GILBOA A, ADDIS DR, WESTMACOTT R, GRADY C, MCANDREWS MP, LEVINE B, BLACK S, WINOCUR G Y NADEL L. 2005. FUNCTIONAL NEUROANATOMY OF REMOTE EPISODIC, SEMANTIC AND SPATIAL MEMORY: A UNIFIED ACCOUNT BASED ON MULTIPLE TRACE THEORY. J. ANAT. 207, 35-66.

MOSER MB, TROMMALD M Y ANDERSEN P. 1994. AN INCREASE IN DENDRITIC SPINE DENSITY ON HIPPOCAMPAL CA1 PYRAMIDAL CELLS FOLLOWING SPATIAL LEARNING IN ADULT RATS SUGGESTS THE FORMATION OF NEW SYNAPSES. PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. 91, 12673-12675.

NERAD L, RAMIREZ-AMAYA V, ORMSBY CE Y BERMUDEZ-RATTONI F. 1996. DIFFERENTIAL EFFECTS OF ANTERIOR AND POSTERIOR INSULAR CORTEX LESIONS ON THE ACQUISITION OF CONDITIONED TASTE AVERSION AND SPATIAL LEARNING. NEUROBIOL. LEARN. MEM. 66, 44-50.

NEVES G, COOKE SF, BLISS TV. 2008. SYNAPTIC PLASTICITY, MEMORY AND THE HIPPOCAMPUS: A NEURAL NETWORK APPROACH TO CAUSALITY. *NAT REV NEUROSCI.* 9, 65-75

O'KEEFE J Y DOSTROVSKY J. 1971. THE HIPPOCAMPUS AS A SPATIAL MAP: PRELIMINARY EVIDENCE FROM UNIT ACTIVITY IN THE FREELY MOVING RAT. *BRAIN RES.* 34, 171-175.

O'KEEFE J Y NADEL L. 1978. THE HIPPOCAMPUS AS A COGNITIVE MAP. OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS.

O'KEEFE J Y NADEL L. 1979. THE HIPPOCAMPUS AS A COGNITIVE MAP. *BEHAV. BRAIN SCI.* 2.

O'MALLEY A, O'CONNELL C, MURPHY KJ Y REGAN CM. 2000. TRANSIENT SPINE DENSITY INCREASES IN THE MID-MOLECULAR LAYER OF HIPPOCAMPAL DENTATE GYRUS ACCOMPANY CONSOLIDATION OF A SPATIAL LEARNING TASK IN THE RODENT. *NEUROSCIENCE.* 99, 229-232.

OLTON DS. 1977. MEMORIA ESPACIAL. *INV. CIENCIA.* 1, 70-81.

OTTERSEN OP, TORP R Y STORM-MATHISEN J. 1989. NEW ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE. POSSIBLE INVOLVEMENT OF EXCITATORY AMINO ACIDS. *TIDSSKR. NOR. LAEGEFOREN.* 109, 2674-2677.

PARKIN AJ. 1996. HM: THE MEDIAL TEMPORAL LOBES AND MEMORY. EN C. CODE, C.W. WALLECH, Y. JOANETTE Y A.R. LECOURS (EDS.), *CLASSIC CASES IN NEUROPSYCHOLOGY.* (PP. 337-347). NEW YORK: PSYCHOLOGY PRESS.

PARNASS Z, TASHIRO A Y YUSTE R. 2000. ANALYSIS OF SPINE MORPHOLOGICAL PLASTICITY IN DEVELOPING HIPPOCAMPAL PYRAMIDAL NEURONS. *HIPPOCAMPUS.* 10, 561-568.

PAXINOS G Y WATSON C. 1997. THE RAT BRAIN IN STEREOTAXIC COORDINATES. SAN DIEGO: ACADEMIC PRESS.

PENFIELD W Y MILNER B. 1958. MEMORY DEFICIT PRODUCED BY BILATERAL LESIONS IN THE HIPPOCAMPAL ZONE. *A.M.A. ARCH. NEUROL. PSYCHIATRY* 79, 475-497.

PEREZ-VEGA MI, FERIA-VELASCO A Y GONZALEZ-BURGOS I. 2000. PREFRONTOCORTICAL SEROTONIN DEPLETION RESULTS IN PLASTIC CHANGES OF PREFRONTOCORTICAL PYRAMIDAL

NEURONS, UNDERLYING A GREATER EFFICIENCY OF SHORT-TERM MEMORY. *BRAIN RES. BULL.* 53, 291-300.

POUCET B. 1993. SPATIAL COGNITIVE MAPS IN ANIMALS: NEW HYPOTHESES ON THEIR STRUCTURE AND NEURAL MECHANISMS. *PSYCHOL. REV.* 100, 163-182.

RAMIREZ-AMAYA V, ESCOBAR ML, CHAO V Y BERMÚDEZ-RATTONI F. 1999. SYNAPTOGENESIS OF MOSSY FIBERS INDUCED BY SPATIAL WATER MAZE OVERTRAINING. *HIPPOCAMPUS.* 9, 631-636.

RAMIREZ-AMAYA V, BALDERAS I, SANDOVAL J, ESCOBAR ML Y BERMÚDEZ-RATTONI F. 2001. SPATIAL LONG-TERM MEMORY IS RELATED TO MOSSY FIBER SYNAPTOGENESIS. *J. NEUROSCI.* 21, 7340-7348.

REKART JL, SANDOVAL CJ Y ROUTTENBERG A. 2007. LEARNING-INDUCED AXONAL REMODELING: EVOLUTIONARY DIVERGENCE AND CONSERVATION OF TWO COMPONENTS OF THE MOSSY FIBER SYSTEM WITHIN RODENTIA. *NEUROBIOL. LEARN. MEM.* 87, 225-235.

ROCHEFORT C, GHEUSI G, VINCENT JD Y LLEDO PM. 2002. ENRICHED ODOR EXPOSURE INCREASES THE NUMBER OF NEWBORN NEURONS IN THE ADULT OLFACTORY BULB AND IMPROVES ODOR MEMORY. *J. NEUROSCI.* 22, 2679-2689.

ROSENZWEIG ES Y BARNES CA. 2003. IMPACT OF AGING ON HIPPOCAMPAL FUNCTION: PLASTICITY, NETWORK DYNAMICS, AND COGNITION. *PROG. NEUROBIOL.* 69, 143-179.

SAKURAI Y. 1998. THE SEARCH FOR CELL ASSEMBLIES IN THE WORKING BRAIN. *BEHAV BRAIN RES.* 91, 1-13.

SAKURAI Y. 1999. HOW DO CELL ASSEMBLIES ENCODE INFORMATION IN THE BRAIN? *NEUROSCI. BIOBEHAV. REV.* 23, 785-796.

SANTIN LJ, RUBIO S, BEGEGA A, MIRANDA R Y ARIAS JL. 2000. APRENDIZAJE ESPACIAL E HIPOCAMPO. *REV. NEUROL.* 31, 455-462.



SCOVILLE WB Y MILNER B. 1957. LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATRY. 20, 11-21.

SCHWEGLER H, CRUSIO WE Y BRUST I. 1990. HIPPOCAMPAL MOSSY FIBERS AND RADIAL-MAZE LEARNING IN THE MOUSE: A CORRELATION WITH SPATIAL WORKING MEMORY BUT NOT WITH NON-SPATIAL REFERENCE MEMORY. NEUROSCIENCE. 34, 293-298.

SPACEK J Y HARRIS KM. 1997. THREE-DIMENSIONAL ORGANIZATION OF SMOOTH ENDOPLASMIC RETICULUM IN HIPPOCAMPAL CA1 DENDRITES AND DENDRITIC SPINES OF THE IMMATURE AND MATURE RAT. J NEUROSCI. 17, 190-203.

SQUIRE LR. 2004. MEMORY SYSTEMS OF THE BRAIN: A BRIEF HISTORY AND CURRENT PERSPECTIVE. NEUROBIOL. LEARN. MEM. 82, 171-177.

STEFFENACH HA, SLOVITER RS, MOSER EI Y MOSER MB. 2002. IMPAIRED RETENTION OF SPATIAL MEMORY AFTER TRANSECTION OF LONGITUDINALLY ORIENTED AXONS OF HIPPOCAMPAL CA3 PYRAMIDAL CELLS. PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. 99, 3194-3198.

STEWART MG, DAVIES HA, SANDI C, KRAEV IV, ROGACHEVSKY VV, PEDDIE CJ, RODRIGUEZ JJ, CORDERO MI, DONOHUE HS, GABBOTT PL Y POPOV VI. 2005. STRESS SUPPRESSES AND LEARNING INDUCES PLASTICITY IN CA3 OF RAT HIPPOCAMPUS: A THREE-DIMENSIONAL ULTRASTRUCTURAL STUDY OF THORNY EXCRESCENCES AND THEIR POSTSYNAPTIC DENSITIES. NEUROSCIENCE. 131, 43-54.

SUTHERLAND RJ Y RODRIGUEZ AJ. 1989. THE ROLE OF THE FORNIX/FIMBRIA AND SOME RELATED SUBCORTICAL STRUCTURES IN PLACE LEARNING AND MEMORY. BEHAV. BRAIN RES. 32, 265-277.

SVOBODA K. 2003. EXPERIENCE-DEPENDENT SYNAPTIC PLASTICITY IN THE ADULT BARREL CORTEX IN VIVO. EN THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY, SAN FRANCISCO, CALIFORNIA. .

THOMPSON LT Y BEST PJ. 1990. LONG-TERM STABILITY OF THE PLACE-FIELD ACTIVITY OF SINGLE UNITS RECORDED FROM THE DORSAL HIPPOCAMPUS OF FREELY BEHAVING RATS. BRAIN RES. 509, 299-308.

THOMPSON RF. 1973. FUNDAMENTOS DE PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA. MÉXICO, D.F.: TRILLAS.

THOMPSON RICHARD F Y KIM JEANSOK J. 1996. MEMORY SYSTEMS IN THE BRAIN AND LOCALIZATION OF A MEMORY. EN, VOL. 93, PP. 13438-13444.

TONI N, BUCHS PA, NIKONENKO I, BRON CR Y MULLER D. 1999. LTP PROMOTES FORMATION OF MULTIPLE SPINE SYNAPSES BETWEEN A SINGLE AXON TERMINAL AND A DENDRITE. NATURE. 402, 421-425.

TONI N, BUCHS PA, NIKONENKO I, POVILAITITE P, PARISI L Y MULLER D. 2001. REMODELING OF SYNAPTIC MEMBRANES AFTER INDUCTION OF LONG-TERM POTENTIATION. J. NEUROSCI. 21, 6245-6251.

TROJAN S Y POKORNY J. 1999. THEORETICAL ASPECTS OF NEUROPLASTICITY. PHYSIOL. RES. 48, 87-97.

TULVING E. 1972. EPISODIC AND SEMANTIC MEMORY. EN E. TULVING Y W. DONALDSON (EDS.), ORGANIZATION OF MEMORY. (PP. 381-403). NEW YORK, USA: ACADEMIC PRESS.

TULVING E. 1985. MEMORY AND CONSCIOUSNESS. CAN. PSYCHOLOGIST. 25, 1-12.

WANG H, HU Y Y TSIEN JZ. 2006. MOLECULAR AND SYSTEMS MECHANISMS OF MEMORY CONSOLIDATION AND STORAGE. PROG. NEUROBIOL. 79, 123-135.

WEISZ DJ, CLARK GA Y THOMPSON RF. 1984. INCREASED RESPONSIVITY OF DENTATE GRANULE CELLS DURING NICTITATING MEMBRANE RESPONSE CONDITIONING IN RABBIT. BEHAV. BRAIN RES. 12, 145-154.

WHITLOCK JR, HEYNEN AJ, SHULER MG Y BEAR MF. 2006. LEARNING INDUCES LONG-TERM POTENTIATION IN THE HIPPOCAMPUS. SCIENCE (NEW YORK, N.Y. 313, 1093-1097.

WITTER MP. 1989. CONNECTIVITY OF THE RAT HIPPOCAMPUS. EN V. CHAN-PALAY Y C. KÖHLER (EDS.), THE HIPPOCAMPUS: NEW VIEWS. NEW YORK: ALAN R. LISS.



## 12. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1. EL HIPOCAMPO EN EL LÓBULO TEMPORAL. P. 15

FIGURA 2. CORTE HORIZONTAL DE LA FORMACIÓN HIPOCAMPAL DE LA RATA Y SUS DIVISIONES. P. 16

FIGURA 3. ESQUEMA DEL HIPOCAMPO DIBUJADO POR SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL EN 1904. P. 17

FIGURA 4. FORMACIÓN HIPOCAMPAL EN EL ENCÉFALO DE LA RATA. P. 18

FIGURA 5. CORTE CORONAL DEL HIPOCAMPO Y SUS CAMPOS. P. 19

FIGURA 6. REPRESENTACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS NEURONAS EN EL HIPOCAMPO DE LA RATA. P. 20

FIGURA 7. CIRCUITO DEL HIPOCAMPO DEL ROEDOR. P. 22

FIGURA 8. EL CASO HM. P. 23

FIGURA 9. PLASTICIDAD HIPOCAMPAL POR SOBREENTRENAMIENTO. P. 27

FIGURA 10. PLASTICIDAD EN EL STRATUM ORIENS. P. 28

FIGURA 11. ESPINAS DENDRÍTICAS DE NEURONAS PIRAMIDALES EN EL CA1 P. 29

FIGURA 12. TÉCNICA DE TIMM EN UN CORTE PARASAGITAL. P. 30

FIGURA 14. LABERINTO RADIAL DE OCHO BRAZOS. P. 38

FIGURA 15. ESPINAS DENDRÍTICAS. P. 40

FIGURA 16. EJECUCIÓN EN EL LAM DEL GRUPO LAM-LRO. P. 41

FIGURA 17. EJECUCIÓN EN EL LAM DEL GRUPO GLAM. P. 42



FIGURA 18. LATENCIA EN EL LRO DE LOS GRUPOS LAM-LRO, CI-LRO Y CN-LRO.  
P. 43

FIGURA 19. ERRORES DE REFERENCIA EN EL LRO DE LOS GRUPOS LAM-LRO,  
CI-LRO Y CN-LRO. P. 45

FIGURA 20. ERRORES DE TRABAJO EN EL LRO DE LOS GRUPOS LAM-LRO, CI-  
LRO Y CN-LRO. P. 46

FIGURA 21. CANTIDAD DE ESPINAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS. P. 48

FIGURA 22. CANTIDAD DE CADA TIPO DE ESPINA EN DIFERENTES GRUPOS.

P. 49

FIGURA 23. CANTIDAD DE ESPINAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS EN LOS TRES  
SEGMENTOS DENDRÍTICOS. P. 50

FIGURA 24. CANTIDAD DE CADA TIPO DE ESPINA EN DIFERENTES SEGMENTOS  
DENDRÍTICOS. P. 51