

Mente y cerebro

Han empezado a aflorar los fundamentos biológicos de la conciencia, la memoria y otros atributos de la mente. Presentamos una panorámica general de este empeño investigador de profundidad suma

Gerald D. Fischbach

Esta mañana, Ruth me ha dado un poco de su mente. Estoy desde luego agradecido por su obsequio, aunque no sé dónde ponerlo ni tampoco sé demasiado bien qué es. Supongo que los imperativos corresponden al sistema límbico y que la información geográfica emana del hipocampo, pero no lo sé de cierto. Mi problema también inquietó a René Descartes; hace tres siglos, este filósofo consideraba la mente una entidad extracorpórea que se expresaba merced a la glándula pineal. Descartes se equivocaba en lo tocante a la pineal, pero el debate que sobre la relación entre mente y cerebro suscitó su teoría no ha cedido en intensidad. ¿De qué forma ejerce su influencia la mente inmaterial sobre el cerebro, y recíprocamente?

Descartes, al tratar esta cuestión, hallábase en desventaja. Ignoraba que el cerebro humano es la estructura más enrevesada del universo conocido, de complejidad suficiente para coordinar los dedos de un concertista o para crear un paisaje tridimensional a partir de la luz que incide en una retina bidimensional. No podía saber que la maquinaria del cerebro está construida y mantenida conjuntamente por genes y experiencias. Y como es obvio, desconocía que la versión actual es fruto de millones de años de evolución. El cerebro resulta difícil de comprender porque, a diferencia de un ordenador, su construcción no obedece a propósitos específicos ni se atiene a principios concretos de diseño. La selección natural, fuerza motriz de la evolución, es responsable.

De haber sabido Descartes todas estas cosas hubiera podido preguntarse, como los neurólogos modernos, si el cerebro posee complejidad suficiente para dar cuenta del misterio de la imaginación humana, de la memoria y de los estados de ánimo. La indagación filosófica ha de ser complementada por experimentos, que se cuentan hoy entre los más urgentes, apasionantes y dificultosos de toda la ciencia. Nuestra supervivencia, y posiblemente la del planeta, depende de que conozcamos mejor la mente humana. Los estudios empíricos necesarios resultarán más sencillos de acometer si convenimos en considerar la mente una sucesión de procesos mentales, en vez de una sustancia o un espíritu. En este contexto, el adjetivo es menos provocador que el sustantivo.

Las características más llamativas del cerebro humano son los grandes hemisferios encéfalicos, de manifiesta

simetría, asentados a horcajadas sobre el núcleo central, que se extiende y desciende hasta la médula espinal. Estos hemisferios, de superficie rica en repliegues y circunvoluciones, se encuentran recubiertos por una corteza laminar y muy abundosa en células, de unos dos milímetros de espesor. La corteza cerebral se subdivide, atendiendo a criterios morfológicos y funcionales, en numerosas zonas de recepción sensorial, en zonas de control de actividades motoras y en zonas menos nítidamente definidas donde acontecen procesos asociativos. Muchos dan por supuesto que es aquí, en las regiones de interfase entre entradas y salidas, donde han de producirse las grandes síntesis de la vida mental.

Puede que no sea tan sencillo. Con frecuencia se establece identidad entre mente y conciencia, entendida ésta como un sentido subjetivo de percepción y conocimiento de sí mismo. La noción de un núcleo interior alerta y vigilante, que siente y actúa, constituye una metáfora sugestiva, pero no existe a priori razón para asignar a la conciencia una ubicación determinada, ni la hay tampoco para presumir siquiera que dicha conciencia global exista con carácter de entidad fisiológica unificada. Además, la mente no se reduce a la conciencia ni a la corteza cerebral. Los anhelos, los estados de ánimo, los deseos y las formas de aprendizaje subconsciente han de ser contados entre los fenómenos mentales en un sentido amplio. No somos zombies. Los afectos dependen de la función de las neuronas de igual manera que el pensamiento consciente.

Y retornamos así al órgano propiamente dicho. El cerebro nos plantea de inmediato su gran complejidad. Aunque el cerebro humano sólo pesa alrededor de kilo y medio, contiene unos cien mil millones de neuronas: número ingente, del mismo orden de magnitud que el de estrellas de la Vía Láctea, que no basta por sí solo para dar cuenta de la complejidad del cerebro. El hígado contiene tal vez unos cien millones de células, pero la acumulación de mil hígados no proporcionaría una vida interior más rica.

Parte de la complejidad cerebral reside en la diversidad de tipos de neuronas, a las que Santiago Ramón y Cajal, padre de las modernas ciencias del cerebro, describió como "...las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental". Cajal comenzó sus monumentales estudios de las neuronas adultas y embrionarias hace unos cien años, cuando supo del método de Camillo Golgi para la tinción de neuronas con sales de plata. La gran ventaja de esta técnica, que llevaría a Cajal a su doctrina neuronal, reside en que la plata impregna a sólo algunas células, dejando intactas a la mayoría. Y

GERALD D. FISCHBACH ocupa la cátedra Nathan Marsh Pusey y dirige el departamento de neurobiología de la facultad de medicina de Harvard. Se formó en las universidades de Colgate y Cornell. Ha sido presidente de la Sociedad norteamericana de Neurociencias.



1. *JUGANDO AL ESCONDITE* (1940-42), un cuadro de Pavel Tchelitchew, capta la interacción entre la mente y el ambiente que influye en el desarrollo y arquitectura del cerebro. Las

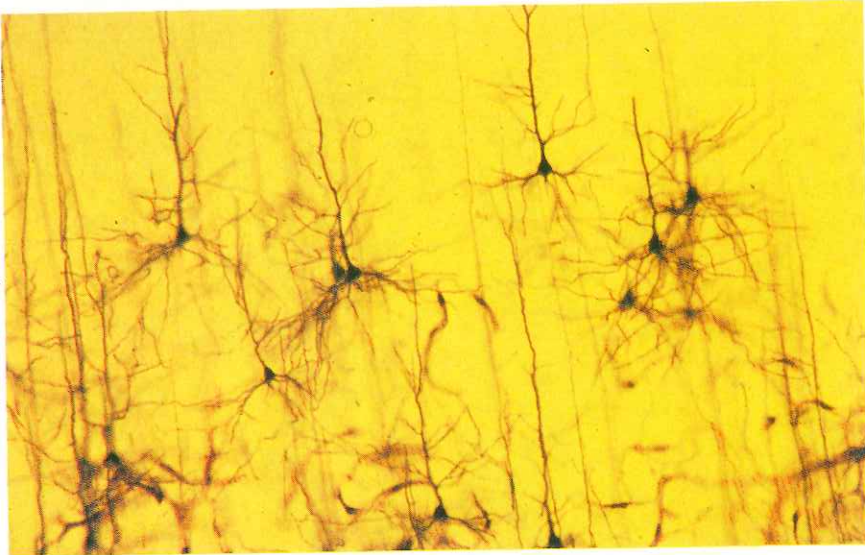
formas ocultas son figuras inmersas, delicada prueba de la función mental. Raíces, ramas y viñas sugieren la arborización cerebral y la capacidad de cambio de tales estructuras.

así, unas pocas destacaban entre la maraña del bosque. Al verlas, Cajal se percató inmediatamente de que el cerebro estaba constituido por unidades discretas y no por una red continua. En su descripción de las neuronas, éstas aparecen como células polarizadas que reciben señales en extensiones sumamente ramificadas de su cuerpo —las dendritas— y envían información a lo largo de prolongaciones no ramificadas, llamadas axones. La impregnación de Golgi reveló una gran diversidad morfológica en los cuerpos celulares, en las arborescencias dendríticas y en las longitudes de los axones. Cajal estableció una distinción básica entre células provistas de axones cortos, que comunican con sus vecinas, y células de axones largos, que se proyectan hasta otras regiones.

Mas no es la diversidad morfológica la única fuente de variación neuronal. La diversidad es mucho mayor todavía al examinar la diferenciación molecular. Aun

cuando todas las células contienen el mismo conjunto de genes, una por una expresan o activan solamente un pequeño subconjunto. Se ha descubierto la expresión selectiva de genes en el seno de poblaciones tan homogéneas como las células amacrinias de la retina, las células de Purkinje en el cerebelo y las neuronas motrices de la médula espinal. Y si vamos más allá de las diferencias estructurales y moleculares, cabe efectuar distinciones más refinadas todavía al tomar en consideración sus vías de ingreso y sus proyecciones. ¿Será posible que cada neurona sea especial y única? Tenemos la certeza de que no es así, salvo en los casos más triviales. Y no debemos olvidar que el cerebro no está integrado por piezas intercambiables.

En vista de tan pasmosa diversidad resulta un alivio saber que caben ciertas simplificaciones. Hace varios años, Vernon B. Mountcastle, al trabajar sobre la corteza somatosensorial, y David H. Hubel y Torsten N. Wiesel,



2. LAS NEURONAS, reveladas por tinción de Golgi, transmiten impulsos nerviosos. La arquitectura celular del cerebro fue descubierta por Ramón y Cajal.

quienes se ocupaban de la corteza visual, obtuvieron un resultado de importancia. Observaron que las neuronas de similar función se encuentran agrupadas en columnas o rebanadas gruesas que se extienden a través de todo el espesor de la corteza. Un módulo típico de los integrados en la corteza visual, cuyas células componentes responden a una línea orientada de cierta forma, mide aproximadamente una décima de milímetro de anchura. El módulo puede contar con más de cien mil células, la gran mayoría de las cuales participan en circuitos locales dedicados a una función particular.

Además, todas las neuronas conducen la información de forma muy parecida. La información viaja a lo largo de axones en breves impulsos eléctricos, denominados potenciales de acción, el batir de alas de las mariposas de Cajal. Los potenciales de acción, que alcanzan una amplitud máxima de unos 100 milivolts y duran un milisegundo, son resultado del desplazamiento a través de la membrana celular de iones sodio, dotados de carga positiva, que pasan desde el fluido extracelular hasta el citoplasma intracelular.

La concentración extracelular de sodio decuplica la intracelular. La membrana en reposo mantiene un gradiente de potencial eléctrico de -70 milivolts; el citoplasma está cargado negativamente con respecto al exterior. Pero los iones de sodio no atraviesan con facilidad la membrana en reposo. Los estímulos físicos o químicos que reduzcan el gradiente de potencial, o despolaricen la membrana, aumentan su permeabilidad al sodio, y el flujo de este ion hacia el interior acentúa

la despolarización de la membrana, con lo que la permeabilidad al sodio se incrementa todavía más.

Alcanzado un potencial crítico denominado "umbral", la realimentación positiva produce un efecto regenerativo que obliga al potencial de membrana a cambiar de signo. Es decir, el interior de la célula se torna positivo con respecto al exterior. Al cabo del milisegundo, la permeabilidad al sodio decae y el potencial de membrana retorna a -70 milivolts, su valor de reposo. Tras cada explosión de actividad iónica, el mecanismo de permeabilidad al sodio se mantiene refractario durante algunos milisegundos. La tasa de generación de potenciales de acción queda así limitada superiormente a unos 200 impulsos por segundo, o menos.

Aunque los axones puedan parecer hilos conductores aislados, no conducen los impulsos eléctricos de igual forma. No valdrían gran cosa como hilos eléctricos, pues su resistencia a lo largo del eje es demasiado grande y la resistencia de la membrana, demasiado baja. La carga positiva inyectada en el axón durante el potencial de acción queda disipada uno o dos milímetros más adelante. Para que la señal recorra varios centímetros es preciso regenerar frecuentemente el potencial de acción a lo largo del camino. La necesidad de reforzar repetidamente esta corriente eléctrica limita a unos 100 metros por segundo la velocidad máxima de viaje de los impulsos. Tal velocidad es inferior a la millonésima de la velocidad de una señal eléctrica por un hilo de cobre. Los potenciales de acción, las señales típicas, son pues señales de frecuencia bastante baja y conducidas

a paso de tortuga. Una idea fugaz tiene forzosamente que depender de la temporización relativa de impulsos conducidos por muchos axones en paralelo y a través de los millares de conexiones que cada uno establece.

Los potenciales de acción no pueden saltar de una célula a otra. La comunicación entre neuronas viene casi siempre mediada por transmisores químicos que son liberados en las sinapsis, o puntos de contacto especializados. Cuando un potencial de acción llega al terminal de un axón son liberados transmisores alojados en diminutas vesículas, que resultan vertidos en una hendidura o intersticio de unos 20 nanómetros de anchura que separa la membrana presináptica de la postsináptica. Durante el apogeo del potencial de acción, penetran iones de calcio en el terminal nervioso; su movimiento constituye la señal determinante de la exocitosis sincronizada, esto es, la liberación coordinada de moléculas neurotransmisoras.

En cuanto son liberados, los neurotransmisores se enlazan con receptores postsinápticos, instando el cambio de la permeabilidad de la membrana. Se produce un efecto excitador cuando el desplazamiento de carga hace que la membrana se aproxime al umbral de generación de potenciales de acción, e inhibitor cuando la membrana resulta estabilizada en la vecindad del valor de reposo. Cada sinapsis produce sólo un pequeño efecto. Para determinar la intensidad (frecuencia de los potenciales de acción) de la respuesta, cada neurona ha de integrar continuamente hasta unas 1000 señales sinápticas, que no se suman de forma lineal sencilla. Cada neurona es una refinada computadora.

Se han descubierto numerosas categorías de neurotransmisores, variedad que reviste el mayor interés para la función cerebral. Desde la identificación del primer neurotransmisor, en 1921, la lista de candidatos ha ido creciendo aceleradamente. Su número ronda hoy la cincuenta. Hemos aprendido mucho sobre su mecanismo de síntesis, la forma y el momento en que se liberan, amén de cómo activan a los receptores de la membrana postsináptica.

El análisis a este nivel importa, sobre todo, para aquellas enfermedades psiquiátricas y neurológicas que arrojan luz sobre el funcionamiento de la mente. Por ejemplo, las drogas ansiolíticas, como el valium, aumentan la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un notable trans-

misor inhibitor. Los antidepresivos tetracíclicos, el prozac por ejemplo, refuerzan la acción de la serotonina, una indolamina que desempeña funciones dispares. La cocaína facilita la acción de la dopamina, mientras que ciertos antipsicóticos ejercen una acción antagonista contra esta catecolamina. La nicotina activa los receptores de acetilcolina, que se encuentran distribuidos por toda la corteza cerebral. Para ahondar en las bases químicas del pensamiento y la conducta hará falta conseguir datos más precisos atinentes a los sitios de acción de estos poderosos agentes, así como descubrir ligandos más selectivos, esto es, moléculas que se enlazan con los receptores.

La potencia de esta metodología orientada de la molécula a la mente puede quedar ilustrada por avances recientes en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, la más común y catastrófica de las pérdidas de coherencia del pensamiento. Entre las drogas antipsicóticas clásicas se cuentan las fenotiacinas (como el thiorazine) y las butirofenonas (por ejemplo, haldol). Tales agentes determinan mejoría en las alucinaciones, delirios, manierismos, disgregación del pensamiento, etc., esto es, en los síntomas "positivos" de la esquizofrenia, que se tornan evidentes en grado sumo durante los episodios psicóticos agudos. No son en cambio tan efectivos en el tratamiento del autismo, el ensimismamiento y el desinterés por el habla, síntomas "negativos" destacados durante los intervalos interpsicóticos. Además, al ser administrados en el tratamiento de episodios agudos de la enfermedad, todos ellos provocan sutiles movimientos anormales (de ahí su nombre de "neurolépticos"). Su administración prolongada suele producir una enfermedad catastrófica, denominada discinesia tardía. Este mal se caracteriza por contorsiones y movimientos involuntarios, a veces incesantes, del tronco y las extremidades; el síndrome puede perdurar mucho después de cesar la administración del medicamento.

¿Por qué habría de producir también síntomas de naturaleza motora un agente que afecta a la función mental? La respuesta estriba en que los antipsicóticos tradicionales impiden que la dopamina se enlace con sus receptores. Para valorar la importancia de este hallazgo, sépase que, en el tegmento ventral, situado en el interior del mesencéfalo, existen agrupaciones de neuronas cuyo soma abunda en dopamina y cuyos

axones se proyectan extensamente hasta la corteza prefrontal y las estructuras subcorticales, incluidos los ganglios basales, que participan en muchos aspectos del control de la motricidad. La corteza prefrontal se ve implicada en la esquizofrenia, por contener circuitos que se encuentran activos durante la manipulación de información simbólica y en un tipo de memoria de breve duración conocida por "memoria funcional". Las neuronas de esta región pueden formar una suerte de unidad de procesamiento central.

Una nueva droga, la clozapina, afecta tanto a los síntomas negativos de la esquizofrenia como a los positivos. Y lo que es de máxima importancia: la clozapina no induce discinesia tardía (aunque sí otros efectos indeseables). El descubrimiento de nuevos miembros de la familia de receptores de dopamina puede proporcionar la explicación de la eficacia peculiar y la selectividad de este antipsicótico.

Cabe agrupar a los receptores de transmisores en dos grandes superfamilias (cada vez más numerosas), basadas en su secuencia de aminoácidos y en presunciones relativas a la disposición y forma que adoptan sus moléculas cuando entran a formar parte de la membrana en que hallanse incrustadas. Acaba de idearse un esquema más detallado de clasificación de receptores, que incorpora la arquitectura molecular a los criterios tradicionales de función y enlace con ligandos. Basándose en esta información adicional de carácter molecular, una de las superfamilias de receptores es la constituida por canales iónicos, proteínas capaces de formar poros acuosos a través de los cuales pueden los iones infiltrarse y cruzar la membrana; son responsables de los cambios de permeabilidad ya explicados. La otra superfamilia, de la que forman parte los receptores de dopamina, no forma canales. En lugar de eso, sus miembros interactúan con una membrana proteínica vecina, que descompone un enlace fosfato de alta energía perteneciente a un trifosfato de guanosina (GTP). Este proceso inicia una cascada de reacciones bioquímicas. Tales efectos mediados por proteínas G son de instauración lenta y más duraderos que las respuestas directamente reguladas por receptores. Resulta, pues, poco verosímil que sean mediadoras de transmisiones sinápticas rápidas, de punto a punto, en el seno del cerebro; se encargarán más bien de modular la respuesta de los canales iónicos al ser objeto de

estímulo; determinan la ganancia del sistema, lo mismo que los pedales del piano permiten modular la acción de las teclas.

El primer gen de receptor dopamínico se aisló hace cuatro años, habiéndose partido de la hipótesis según la cual el receptor se asemejaría a otros receptores cuyo acoplamiento con proteínas G era conocido. Esta poderosa estrategia de selección por "homología" llevó en plazo breve a la identificación de otros cuatro receptores de dopamina. Una de las adiciones recientes, bautizada con el imaginativo nombre D₄, ha atraído no poca atención. La afinidad con que el receptor se traba con la dopamina y clozapina es altísima. Dato de igual importancia es que, según parece, el gen D₄ no se expresa en los ganglios basales, descubrimiento que puede explicar la ausencia de discinesia tardía. La localización precisa del receptor D₄ en el seno de la corteza prefrontal puede revelar el origen de alucinaciones, o, cuando menos, uno de los componentes de la maquinaria cerebral que han sufrido descarrío en la esquizofrenia.

La lentitud de acción de las drogas psicoactivas presenta un problema desconcertante. Las interacciones psicótropo-receptor son inmediatas; empero, la resolución de los síntomas de esquizofrenia, depresión y otros desórdenes requiere varias semanas. Las consecuencias primeras de la ligadura del medicamento no pueden constituir la única explicación de su eficacia. Este problema desemboca en un examen más general de los mecanismos por los cuales podría el ambiente alterar al cerebro.

La investigación de las sinapsis de dopamina ha proporcionado también información sobre el curso de la drogadicción. La cocaína, que se liga, inhibiéndola, a una proteína encargada de transportar dopamina, alejándola de su punto de acción, es una de las drogas potenciadoras más enérgicas conocidas. Se habla ya de una ruta neuronal que pudiera ser diana de todas las sustancias causantes de adicción —anfetaminas, nicotina, alcohol y opiáceos. En esta senda destaca cierta subdivisión de los ganglios basales, el nucleus accumbens. La investigación futura de las neuronas de esta región permitirá conocer mejor la conducta de búsqueda de drogas. Tal vez revelen mecanismos de la motivación en general.

Se podría pensar que la diversidad estructural, funcional y molecular descrita hasta aquí podría proporcionar base suficiente para la función

mental. Es menester, sin embargo, considerar una dimensión más: la plasticidad, la tendencia al cambio que poseen las sinapsis a resultas de la actividad cerebral. La plasticidad teje el tapiz del que depende la continuidad de la vida mental. Los potenciales de acción no se limitan a la codificación de información, sino que sus efectos metabólicos secundarios alteran los circuitos a través de los cuales se transmiten.

La plasticidad sináptica constituye la base de los modelos neurológicos conexionistas, sumamente informativos, que Geoffrey E. Hinton describe más adelante. Con mayor generalidad, la plasticidad multiplica la complejidad predeterminada por un molde fijo cualquiera, sea de caracteres moleculares o de funciones cerebrales. Ofrece un sustrato más rico todavía para los fenómenos mentales.

Tras este breve repaso a la biología de la sinapsis, podemos imaginar muchas vías de modificación de la eficacia sináptica. Podemos, por ejemplo, intensificar la liberación de transmisores incrementando ligeramente la cantidad de calcio que ingresa en cada terminal nervioso con cada potencial de acción. La probabilidad de activación del receptor postsináptico puede ser modificada y, a escala temporal más amplia, las variaciones de actividad pueden alterar el número de receptores funcionales. Los incrementos o decrementos en el número de receptores funcionales, cuya producción requiere tiempo, pueden explicar el retardo de los agentes psicoterapéuticos en mostrar su eficacia. Más allá de las alteraciones funcionales de las sinapsis tenemos que la actividad puede alterar el número o ubicación de las propias sinapsis. Al quedar silentes sus vecinos, brotan de los axones nuevas extremidades; las ramas terminales de las arborescencias dendríticas se remodelan sin cesar.

Los cambios sinápticos a corto plazo asociados a formas sencillas de aprendizaje van acompañados de modificación molecular de proteínas. Una de tales modificaciones es la fosforilación, esto es, la adición o ligadura de un grupo fosfato. La fosforilación, estimulada de ordinario por transmisores y drogas que actúan a través de receptores acoplados por proteínas G, ejerce profundos efectos sobre la función de las proteínas. Pero las proteínas se degradan en tiempos cuya escala va desde minutos a días. La conservación de recuerdos perdurables, quizá toda una vida, exige alteraciones más estables,

como las asociadas a cambios permanentes en la expresión de genes. Los genes de actividad inmediata (GAI) se activan en seguida por breves ráfagas de potenciales de acción y pueden proporcionar un enlace crucial. Como es de esperar en conmutadores maestros que desencadenan en el cerebro cambios de larga duración, los GAI codifican factores de transcripción, vale decir, proteínas reguladoras de la expresión de otros genes.

Se han conseguido algunas pruebas de que la actividad de impulso refuerza la expresión de genes que codifican factores tróficos, proteínas promotoras de la supervivencia de neuronas. El aforismo "lo que no se usa se pierde" puede tener pronto su correlato químico específico. Pero están por determinar las acciones de cada factor de transcripción y su pertenencia al caso.

Otro centro de indagación en los fundamentos de la memoria es el constituido por el fenómeno de "potenciación a largo plazo" (PLP), un incremento persistente de la eficacia sináptica consecutivo a breves períodos de estimulación. La atención se ha concentrado en las sinapsis del hipocampo, porque los datos clínicos y experimentales han mostrado que esta región de la corteza participa en formas de memoria que exigen deliberación consciente. En ciertas sinapsis del hipocampo, la PLP persiste durante semanas. En estas mismas uniones, la PLP satisface al criterio hebbiano de aprendizaje, pues precisa de una coincidencia en las actividades pre- y postsinápticas. La PLP no se produce cuando la neurona postsináptica es inactivada durante la estimulación presináptica que ha de precederla. Donald O. Hebb sugirió esta relación en un libro suyo de 1949, *The Organization of Behavior*, presentándola como fundamento para la formación durante el aprendizaje de nuevas agrupaciones neuronales organizadas. Su principio ha sido repetido tan a menudo que ha adquirido fuerza de ley.

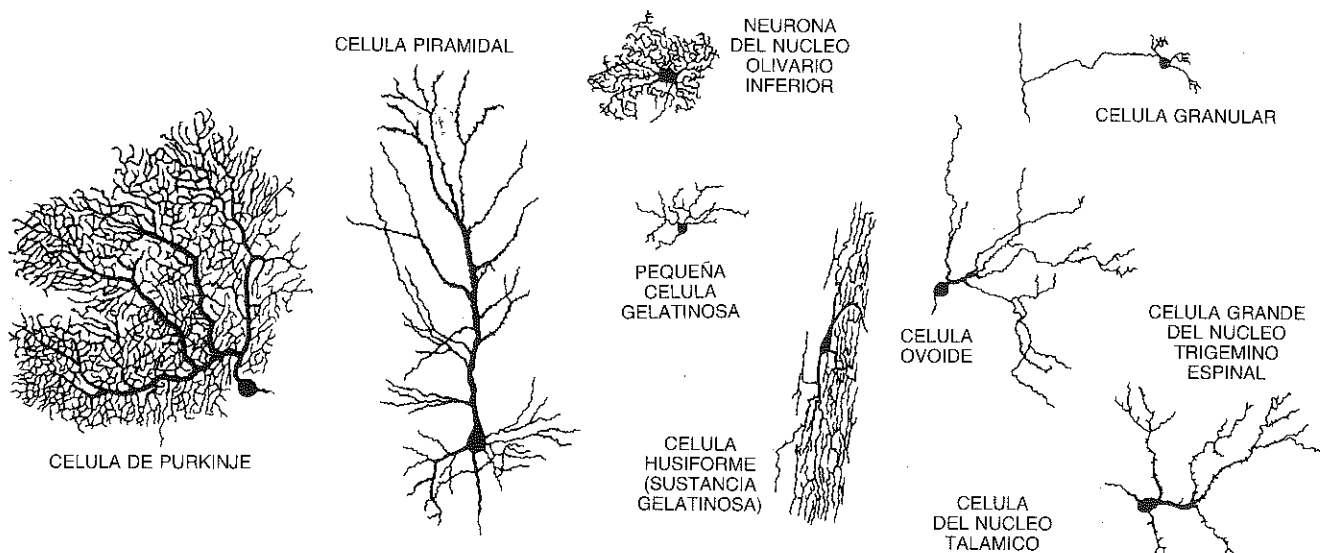
La transmisión sináptica en el hipocampo está mediada por glutamato, el transmisor excitador más común en el cerebro; la PLP de tipo hebbiano es bloqueada por el ácido aminofosfonovalérico (APV), un antagonista selectivo de uno de los tipos de receptores de glutamato. El APV debilita también la capacidad de las ratas para aprender tareas que requieran claves espaciales. Es probable que no se trate de mera coincidencia, pero está por demostrar que estas observaciones se hallen en relación causal. Se ha clonado ya el

gen que codifica al receptor de glutamato sensible al APV, por lo que es de esperar que, en un futuro cercano, se efectúen pruebas en ratones transgénicos portadores de receptores mutados. La tarea no será sencilla. La plasticidad del cerebro y la verosimilitud de que, dada la importancia del fin, la selección natural haya proporcionado otras rutas, puede complicar la cuestión.

Aunque las fuerzas conducentes a modificaciones plásticas del cerebro ya formado son ubicuas e incesantes, conviene recalcar la precisión y estabilidad global del esquema general de conexionado. No nos sería posible percibir el ambiente ni movernos coordinadamente —y no digamos ya, pensar— de no ser así. Siempre que se aborden las funciones cerebrales superiores, habrá que tomar en cuenta la forma precisa en que las neuronas se encuentran interconectadas.

Con diversas moléculas transportadas a lo largo de los axones se han podido cartografiar las vías intraencefálicas. Tales moléculas informadoras se tornan visibles en una buena preparación del tejido. Se han descubierto también las conexiones recurriendo a microelectrodos de punta muy fina, ubicados lo suficientemente cerca del soma neuronal o de un axón como para detectar las diminutas corrientes generadas al paso de un potencial de acción. Cada una de estas técnicas ha revelado en la corteza cerebral mapas topográficos ordenados. La superficie del cuerpo está representada en el gyrus o convolución poscentral de la corteza cerebral, a pesar de que las neuronas corticales distan tres sinapsis de los receptores sensoriales de la piel. Análogamente, la corteza visual primaria ubicada en el polo occipital del cerebro evidencia un mapa que se corresponde, punto por punto, con el mundo visual. El orden es manifiesto en cada uno de los primeros estadios de relevo de la ruta hacia la corteza; y se ha encontrado orden topográfico en las proyecciones que van de las cortezas primarias a los centros superiores.

Para valorar la finísima precisión que alcanza el conexionado, bastará con traer a colación el descubrimiento realizado treinta años atrás por Hubel y Wiesel, quienes determinaron que las neuronas de la corteza visual primaria (VI) responden a segmentos rectilíneos o aristas de una determinada orientación, mas no a los pequeños puntos de luz que activan las neuronas de entrada de la retina y del núcleo geniculado lateral



3. LA VARIEDAD ESTRUCTURAL DE LAS NEURONAS (que vemos como siluetas tomadas de preparaciones por el método de Golgi) contribuye a la vasta capacidad de las neuronas para almacenar, recuperar, utilizar y expresar información.

del tálamo. Tal respuesta implica que las neuronas de VI se encuentran conectadas, vía el núcleo geniculado lateral, a células ganglionales retinianas yacentes a lo largo de una línea de la orientación preferida.

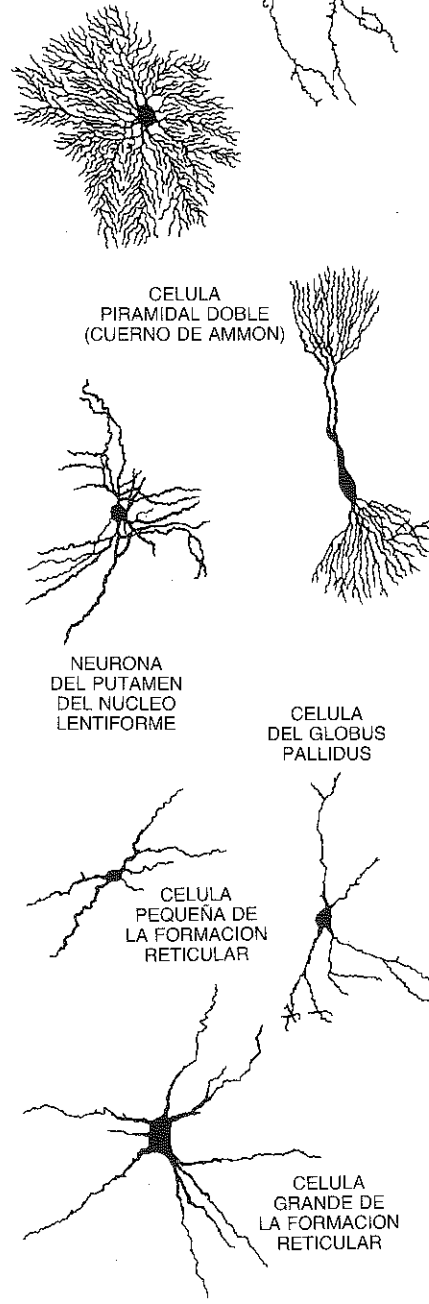
Conocemos con cierto detalle la anatomía de los principales sistemas motores y sensoriales, no así el esquema de conexiones entre las cortezas asociativas participantes y los grandes núcleos subcorticales de los hemisferios cerebrales. Los experimentos de Goldman-Rakic están concebidos para descifrar el diagrama de conexiones de la corteza prefrontal del mono, al objeto de que proporcionen una anatomía más completa de la memoria. Nuestra carencia de información sobre conexiones similares en el cerebro humano es tremenda. Contrariamente a lo que sucede con los bloques componentes moleculares y con el funcionamiento de las neuronas, no podemos dar por supuesto que las complejidades de la conectividad cortical vayan a conservarse en especies diferentes. Después de todo, es la intrincada complejidad de dicha red la que distingue a *Homo sapiens* de los restantes seres vivos.

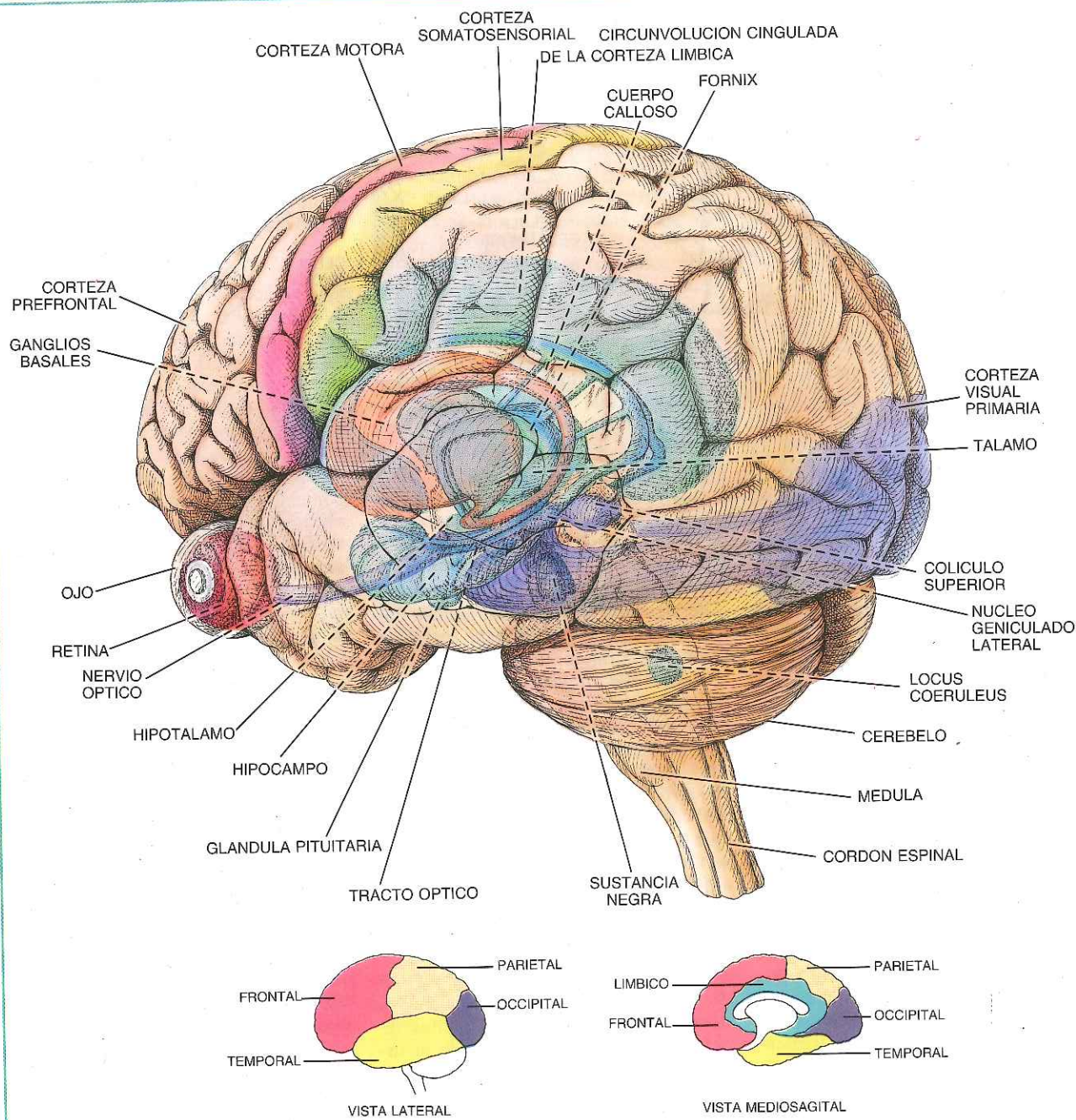
¿De qué manera llega a producirse la especificidad de las conexiones sinápticas durante el desarrollo? Se cree que las fases iniciales del crecimiento de los axones hacia el exterior y de la selección de sendas se producen con independencia de la actividad neuronal. La porción genéticamente determinada del programa de crecimiento se evidencia en lo completo del esquema de conexiones que se forma durante la vida em-

brionaria. Pero en cuanto las extremidades apicales de los axones llegan a la región apropiada, la selección de dianas concretas hallase influida por impulsos nerviosos que se originan en el seno del cerebro o que son estimulados por fenómenos del entorno. La formación de sinapsis durante un período crítico del desarrollo puede depender de un tipo de competencia entre axones en la que resultan favorecidos los que están debidamente activados. También influyen las hormonas esteroideas en la formación de sinapsis durante el desarrollo inicial, en ciertas regiones del cerebro cuando menos.

Las pautas del flujo intracerebral de información durante la ejecución de tareas mentales no son fáciles de determinar valiéndonos sólo de la investigación anatómica de los circuitos ni del estudio de la plasticidad. Los correlatos neuronales de las funciones mentales superiores son objeto de búsqueda directa en primates despiertos, entrenados para realizar tareas que exigen juicio, planificación o memoria, o las tres capacidades. Este enfoque tan exigente reclama una instrumentación muy refinada, diseños experimentales muy elaborados y meses de entrenamiento, hasta que el mono piensa los mismos pensamientos que el experimentador. Las sesiones de toda una noche escuchando potenciales de acción amplificadas y generados por una o dos neuronas, seguidos por días de análisis de datos, son cosa habitual. El progreso es lento, pero han aflorado generalizaciones importantes.

Uno de los principios de máxima





El cerebro, órgano de la mente

El cerebro humano, sede de la inteligencia, creatividad y memoria, consta de alrededor de un billón de células, de las cuales unos cien mil millones son neuronas, concatenadas en redes. Las grandes subdivisiones anatómicas del cerebro ofrecen un mapa rudimentario de sus capacidades. A nivel somero, el cerebro parece mostrar simetría bilateral, estando sus hemisferios derecho e izquierdo conectados por el cuerpo calloso y otros puentes axonales. Su base consta de estructuras como la médula, que regula las funciones autónomas (por ejemplo, la respiración, la circulación y la digestión), y el cerebelo, que se encarga de coordinar los movimientos. Entre ambos se encuentra el sistema límbico (azul), colección de estructuras que intervienen en la conducta emotiva, la memoria a largo plazo y otras funciones.

La capa superficial de ambos hemisferios tiene un par de milímetros de espesor y recibe el nombre de corteza. Su área total es de 1,5 metros cuadrados. La porción evolutivamente más antigua de la corteza forma parte del sistema límbico. La neocorteza, más joven, está dividida en lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, separados por surcos o pliegues profundos. Casi todos los fenómenos de pensamiento y percepción se traducen en impulsos eléctricos nerviosos, denominados potenciales de acción, que se mueven sobre la corteza y a través de ella. Algunas regiones cerebrales dotadas de funciones especializadas han sido estudiadas con detalle, como la corteza motora (rosa), la corteza somatosensorial (amarillo) y la vía óptica (morado). De la actividad colectiva de todas las regiones cerebrales aflora la mente.

importancia establece que los sistemas sensoriales están organizados de manera jerárquica. Es decir, las neuronas responden a aspectos cada vez más abstractos de estímulos complejos al crecer la distancia —medida en número de sinapsis desde la fuente. Así lo demuestra que las neuronas de V1 respondan a líneas y no a meros puntos. Otro principio importante es que la información no va por una sola vía; antes bien, las diferentes características de una misma percepción se procesan en sendas paralelas. Un jugador de tenis que de cuando en cuando baja a la red quizá se alarmase al saber que el movimiento, el color y la forma de una bola son procesados en distintos centros visuales de la corteza cerebral. La separación de estas corrientes de información comienza en la retina; permanecen segregadas en el núcleo geniculado lateral y en la corteza visual primaria, en ruta hacia los centros visuales superiores.

Se ha hallado una situación similar en el sistema auditivo. El grupo de Mark Konishi, del Instituto de Tecnología de California, ha demostrado que la localización de fuentes sonoras por el búho de granero se funda en las diferencias de fase y amplitud interaurales. Las diferencias de amplitud y fase son procesadas en diferentes sendas a través de tres relevos sinápticos en el cerebro. Parece verosímil que este tipo de procesamiento en paralelo caracterice asimismo a otros sistemas sensoriales, cortezas asociativas y sendas motoras.

¿Dónde vuelve a ensamblarse la información? ¿En qué momento adquiere conciencia el sujeto de la aproximación de la bola? Los campos receptivos de las neuronas de los centros superiores son mayores que los hallados en estaciones de relevo anteriores, con lo que supervisan una fracción mayor del mundo exterior. Zeki describe en su artículo un modelo basado en conexiones de retroalimentación desde células de campo receptivo amplio hasta células de la corteza visual primaria dotadas de elevada resolución espacial. Tales circuitos de retroalimentación podrían coordinar la actividad de neuronas situadas en la corteza primaria dotadas de elevada resolución espacial y de células que responden a características más abstractas del estímulo, dondequiera que esté ubicado. Francis Crick y Christof Koch se ocupan, más adelante, del papel que desempeña en la conciencia visual una oscilación de 40 ciclos por segundo en la tasa de activación neuronal, observable en

toda la corteza. Tales oscilaciones, descubiertas por Wolf J. Singer y su equipo, del Instituto Max Planck de Investigación Cerebral en Frankfurt, pueden sincronizar el disparo de las neuronas que responden a distintos componentes de una escena perceptiva y constituir, por tanto, correlato neural directo de la conciencia.

Konishi ha identificado las primeras neuronas del cerebro del búho que responden a una combinación de diferencias interaurales de fase y amplitud, mas no a cada uno de estos parámetros presentados por separado. Tales neuronas, alojadas en el colículo inferior del cerebro, activan un programa motor que hace volverse al búho hacia la fuente sonora.

En el sistema visual del mono, ciertas "células faciales" situadas en el surco temporal inferior representan seguramente el máximo nivel de abstracción identificado hasta el momento. Estas neuronas responden a rostros, pero no a otros estímulos visuales. Pudiera ser que existieran en nuestros cerebros células similares. Las lesiones en la región correspondiente del lóbulo temporal provocan prosopagnosia, deficiencia selectiva en la que se pierde la facultad del reconocimiento de caras. En el sistema auditivo del pinzón cebrá (otra vez aves), se evidencia una elevada abstracción en ciertas neuronas de los cerebros de todos los machos, que responden a la compleja canción de su padre, pero no a tonos puros ni a los cánticos de otros individuos macho de la misma especie.

¿Cuántas neuronas habrán de alterar su tasa de excitación para señalar un percepto coherente, una forma o gestalt? Según la tesis más extrema, una célula puede bastar. ¿Existe, pues, una neurona "facial" para cada rostro? Parece improbable, en razón de principios básicos. Perdemos cada día millares de neuronas, por lo que sería imprudente comprometer demasiada información en una sola. Un argumento de mayor peso se funda en experimentos recientes, probatorios de que la banda de sintonía de las células faciales es bastante amplia: responden a rostros de rasgos similares más que a un rostro particular concreto. No se conoce el número de neuronas que ha de ser activado antes de que aflore el reconocimiento, pero los datos encajan mejor con una codificación rala ("sparse coding") que con la activación global o difusa.

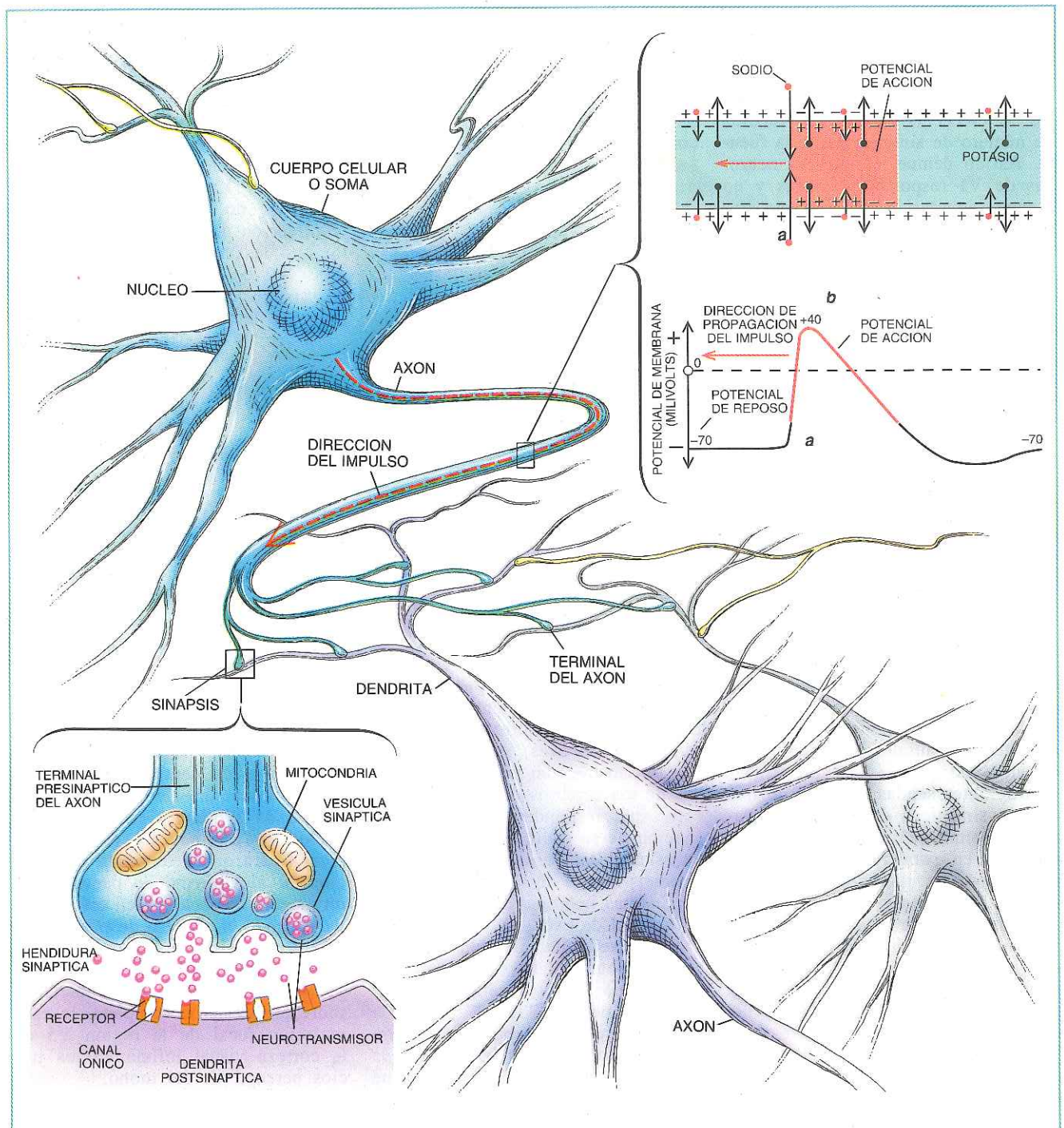
Las células faciales poseen homólogas en el lado motor. Se han identificado en ciertos invertebrados neuronas "de mando" que desencadenan

pautas de acción prefijadas, del tipo "todo o nada"; verbigracia, conductas estereotípicas de fuga. Apostolos P. Georgopoulos ha descubierto una clase de neuronas de mando en la corteza motora del mono (convulsión precentral) en las que se codifica la dirección de movimiento del antebrazo. La excitación de estas neuronas no está asociada con la contracción de un músculo particular ni con la fuerza de un movimiento muscular coordinado. Lo mismo que las células faciales del lóbulo temporal, las neuronas individuales de la corteza motora poseen una banda de sintonía bastante ancha.

El vector obtenido al sumar las frecuencias de disparo de muchas neuronas guarda mejor correlación con la dirección de movimiento que la actividad de cualquier célula individual. El vector se evidencia varios milisegundos antes de la contracción de los músculos oportunos y del movimiento real del brazo. Forzoso es que sea un signo de planificación motora. Por lo general, el vector se deduce de menos de un centenar de neuronas, por lo que tal vez la codificación rala sea norma también en la corteza motora, como lo es en el surco temporal.

Un paso importante en este nivel de análisis ha de consistir en la producción de fenómenos mentales por estimulación eléctrica focal. El equipo de William Newsome ha tomado ese camino. Ha entrenado a monos para que determinen la dirección de movimiento de puntos aleatoriamente distribuidos en una pantalla. Cuando el número de puntos que exhibían movimiento neto se situaba en la vecindad del valor umbral que consentía emitir juicios coherentes sobre la población completa, la estimulación focal de la región V5 de la corteza visual influía en los juicios perceptivos del mono.

Los ataques cardíacos y otros desdichados "experimentos de la naturaleza" han proporcionado también importante información sobre correlatos neuronales de fenómenos mentales. Antonio R. Damasio y su esposa Hanna prosiguen, aquí, una larga tradición investigadora de desórdenes del habla en pacientes neurológicos. Requiere este trabajo un examen minucioso con una batería de tests concebidos para poner de manifiesto las deficiencias más sutiles. El matrimonio Damasio adelanta la teoría de que el lenguaje puede ser entendido como un sistema tripartito: formación de palabras, representación de conceptos y mediación entre una y otra. De ser cierto que el lenguaje



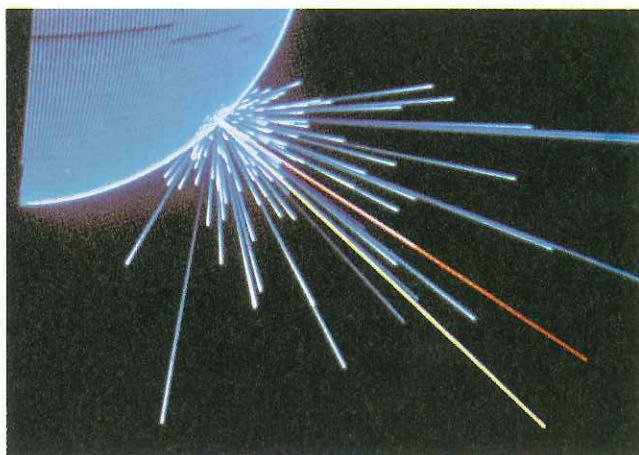
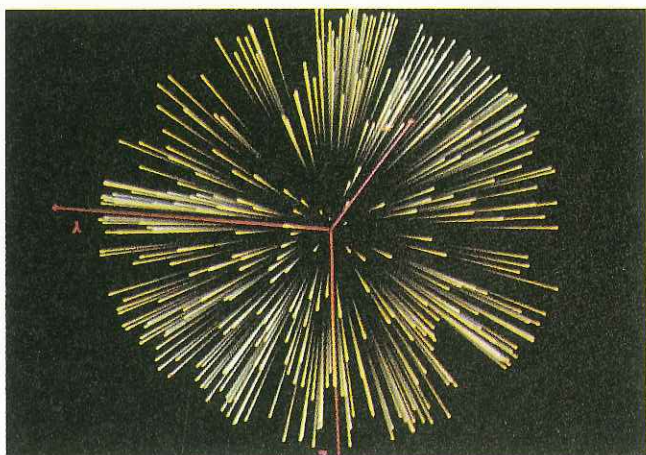
Las comunicación entre neuronas

Una neurona excitada (*turquesa*) aporta información a otras neuronas (*violeta*) generando potenciales de acción. Estas señales se propagan a lo largo del único axón de la célula, a modo de olas, y son convertidas en señales químicas en las sinapsis.

Cuando una neurona se halla en reposo, su membrana externa mantiene una diferencia de potencial de unos -70 milivolts (la superficie interior es negativa con respecto a la superficie exterior). La membrana en reposo es más permeable a los iones potasio que a los iones sodio, como indican las longitudes de las flechas negras del inserto del ángulo superior derecho. Al estimular la célula aumenta la permeabilidad al sodio, lo que provoca el paso de cargas positivas al interior (a).

Este ingreso de cargas dispara un impulso, esto es, una momentánea inversión del potencial de la membrana (b). El impulso es iniciado en la unión del cuerpo celular con el axón y se desplaza alejándose del soma celular (*flechas rojas*).

Cuando el impulso alcanza los terminales axónicos de la neurona presináptica induce la liberación de neurotransmisores (*abajo, a la izquierda*), que se difunden a través de un estrecho intersticio y se enlazan en los receptores de la membrana postsináptica. Provocan con ello la apertura de canales iónicos y, con frecuencia, también la generación de potenciales de acción en la neurona postsináptica. Para mayor claridad, el tamaño de varios elementos no corresponde a su verdadera escala.



4. INTENCION de un mono de mover un brazo, puesta de manifiesto por la actividad eléctrica de neuronas de la corteza motora. Los impulsos se registraron con microelectrodos. Cada segmento representa la frecuencia con que se excitan neuronas individuales. El diagrama computarizado de la izquierda muestra la actividad neuronal correspondiente al movimiento com-

pleto del brazo; el diagrama de la derecha muestra la actividad de neuronas que controlan el movimiento en una sola dirección (segmento amarillo largo). La dirección del vector de población (línea naranja) se aproxima mucho a la del movimiento real. Las medidas fueron efectuadas por Apostolos P. Georgopoulos y colaboradores, de la Universidad Johns Hopkins.

ha evolucionado para ser instrumento de comprensión y comunicación eficiente de conceptos, la revelación de su anatomía funcional nos portaría al corazón mismo de la materia mental.

El fenómeno de los miembros fantasma, que se experimenta con gran realismo, recomienda cautela antes de atribuir carácter de mecanismo universal a los principios de codificación rala o de localización. Los miembros amputados pueden ser percibidos como integrantes del cuerpo o de "uno mismo". Un dolor profundo, de quemazón, constituye uno de los más desesperantes componentes del síndrome. Resulta imposible hallar un área local en la cual sean experimentadas tales sensaciones. Se ha intentado eliminar el dolor en miembros fantasma por resección de nervios periféricos, por destrucción de vías nerviosas ascendentes o por eliminación de regiones sensoriales del cerebro; pero en ningún caso se ha suprimido la percepción del dolor. Cabe en lo posible que la respuesta emocional denominada dolor exija la activación de regiones muy dispersas del cerebro.

El futuro de la neurociencia cognitiva depende de nuestra capacidad para estudiar el cerebro vivo. La tomografía por emisión positrónica (TEP) y la confección de imágenes por resonancia magnética (IRM) resultan sumamente prometedoras a este respecto. Estas técnicas no invasivas de confección de imágenes se fundan en un estricto acoplamiento entre actividad neuronal, consumo energético y flujo sanguíneo regional. Tales relaciones fueron señaladas ya por Sir Charles Scott She-

rington en 1890, quedando fundadas más tarde sobre bases cuantitativas por Seymour S. Kety y Louis Sokoloff. El cerebro no se encuentra jamás en reposo completo. Además, los incrementos de flujo sanguíneo regional que detectan IRM y TEP no son grandes (se mueven en el intervalo de 20 al 50 por ciento). Por tanto, las mediciones obtenidas por TEP e IRM son resultado de complejos algoritmos de sustracción que nos permiten distinguir el patrón de flujo sanguíneo durante la tarea mental del patrón de reposo o patrón de control. La asignación de cambios en el flujo sanguíneo a estructuras específicas se funda en una exacta superposición de las imágenes computadas sobre mapas anatómicos precisos.

En el momento actual, ninguna de estas técnicas proporciona resolución espacial suficiente para representar columnas corticales individuales. Además, la lenta resolución temporal de ambas técnicas de preparación de imágenes exige que las tareas mentales se repitan una y otra vez durante la sesión de grabación.

Pronto sabremos exactamente cuántos transmisores y receptores de transmisores hay en el cerebro y en qué lugar se concentra cada uno. Dispondremos también de una imagen más completa de las acciones de los neurotransmisores, sin olvidar las interacciones múltiples de moduladores liberados a la vez. Y será mucho más lo que aprendamos sobre las moléculas que afectan a la diferenciación y degeneración neuronal. Las moléculas de la mente no son especiales y únicas; muchos de los neu-

rotransmisores son aminoácidos corrientes que hallamos por doquier en todo el organismo. De igual manera, en los estudios de regulación hormonal o de los factores tróficos que influyen en la supervivencia y diferenciación de neuronas tampoco han aparecido principios nuevos o moléculas específicas del cerebro. El gran problema consiste, pues, en determinar de qué forma modulan estas moléculas el diagrama de cableado funcional del cerebro y de qué manera da origen esta red funcional nerviosa a los fenómenos mentales.

En última instancia, será esencial especificar el significado exacto de afirmar que los acontecimientos mentales presentan correlación con señales eléctricas. Precisamos de una teoría a este nivel de análisis.

¿Será la mente una propiedad emergente de la actividad eléctrica y metabólica del cerebro? Se denominan propiedades emergentes las no explicables por mera consideración de las partes componentes tomadas de una en una. Por ejemplo, el corazón late porque su marcapasos interno se basa en el influjo y eflujo de ciertos iones. Pero no cabe comprender ese automatismo sin examinar conjuntamente la magnitud y la cinética de todos los flujos. Una vez conseguido, ¿qué resta por explicar en términos fisiológicos? Puede que, de forma análoga, las explicaciones biológicas de los acontecimientos mentales se tornen más evidentes en cuanto se hallen más claramente definidas las funciones nerviosas componentes. Dispondremos entonces de un vocabulario más apropiado para la descripción de la mente emergente.