

Perspectivas y desafíos en la investigación del cerebro.

*Carlos Belmonte Martínez**

Académico de Número de la R. Acad. Med. Comunitat Valenciana
 Instituto de Neurociencias de Alicante
 Universidad Miguel Hernandez-CSIC

El cerebro, un producto de la evolución

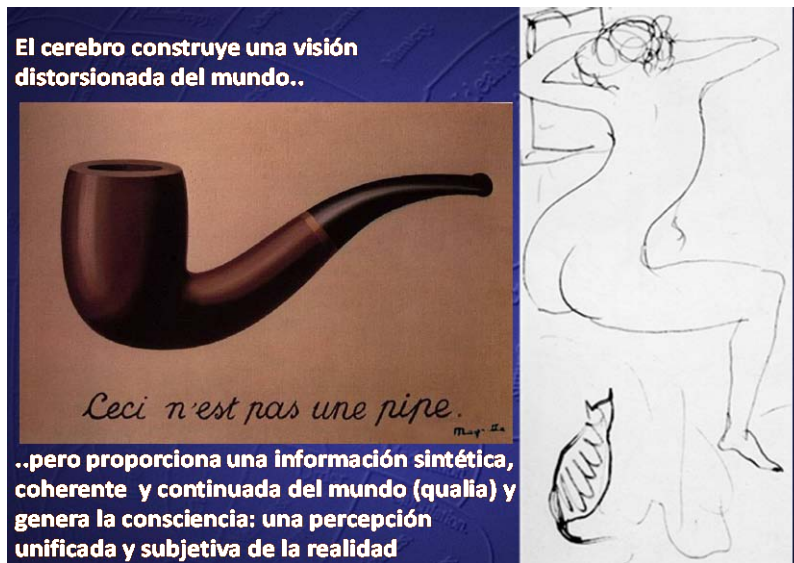
El cerebro humano, pese a su tremenda complejidad, no es un órgano mágico sino un ejemplo particularmente brillante de cómo las presiones evolutivas han conducido a la diversidad biológica de las especies que pueblan la Tierra. Rodolfo Llinás ha propuesto que la necesidad de dirigir y coordinar el movimiento fue la pulsión evolutiva más importante en la aparición del cerebro y esgrime como ejemplo la ascidia, un tunicado marino que en su etapa larvaria posee un cerebro rudimentario, que le sirve para dirigir su movimiento en el agua hasta su destino final, una roca a la que se adhiere por la boca, momento en el que el cerebro se reabsorbe y pasa a convertirse sólo en un saco digestivo, abierto al agua de donde capta sus nutrientes. Desde los elementales sistemas nerviosos de los animales inferiores hasta el sofisticado cerebro de los individuos de la especie humana, el largo y tortuoso camino de la evolución ha conducido a este órgano a adquirir nuevas capacidades, que van desde la de explorar el mundo exterior, mediante la detección e interpretación de una parte (minúscula, por cierto) de los cambios en el espectro energético del universo, al desarrollo de complejas actividades motoras, de mecanismos de interacción social o de sistemas de protección (dolor) y de recompensa de conductas relevantes (placer) (Figura 1). Todo ello permite al

cerebro humano percibir el mundo de una manera sintética, continua y coherente, que culminó en su evolución con la adquisición de una propiedad emergente, la consciencia, una peculiaridad que proporciona al cerebro humano la capacidad de percepción unificada y subjetiva de la realidad que lo caracteriza. Es importante, sin embargo remarcar que la aparición de esas habilidades en el cerebro del hombre, adquiridas a lo



largo de su proceso evolutivo, ha venido determinada, como es norma general, por su particular éxito a la hora de proporcionar ventajas de supervivencia y reproducción al individuo y a la especie. Un segundo aspecto a resaltar es que el cerebro, al construir una visión subjetiva del mundo, se equivoca en muchos análisis, completa huecos con información inexistente y en última instancia,

nos proporciona una visión distorsionada y en muchos aspectos, engañosa del mundo real en el que estamos inmersos (Figura 2).



El abordaje científico del cerebro
Hasta tiempos muy recientes, ha imperado la convicción, no solo entre los filósofos sino también en muchos miembros de la propia comunidad científica, de que la comprensión del cerebro, dada su abrumadora complejidad, superaba la capacidad humana y colocaba las funciones mentales más altas fuera del alcance del análisis científico. Hoy día, cabe decir que la investigación neurobiológica considera factible, dentro de los límites aplicables a otros

órganos y sistemas, la clarificación científica de las bases materiales de operación del cerebro, incluyendo aquellas propiedades que pueden considerarse más sofisticadas, como es, por ejemplo, la consciencia.

La tarea de entender científicamente el cerebro, representa sin embargo un desafío formidable. Se estima que está formado por cien mil millones de células nerviosas, conectadas entre sí por una media de mil contactos sinápticos (Figura 3). Su estudio requiere, por tanto, el concurso de

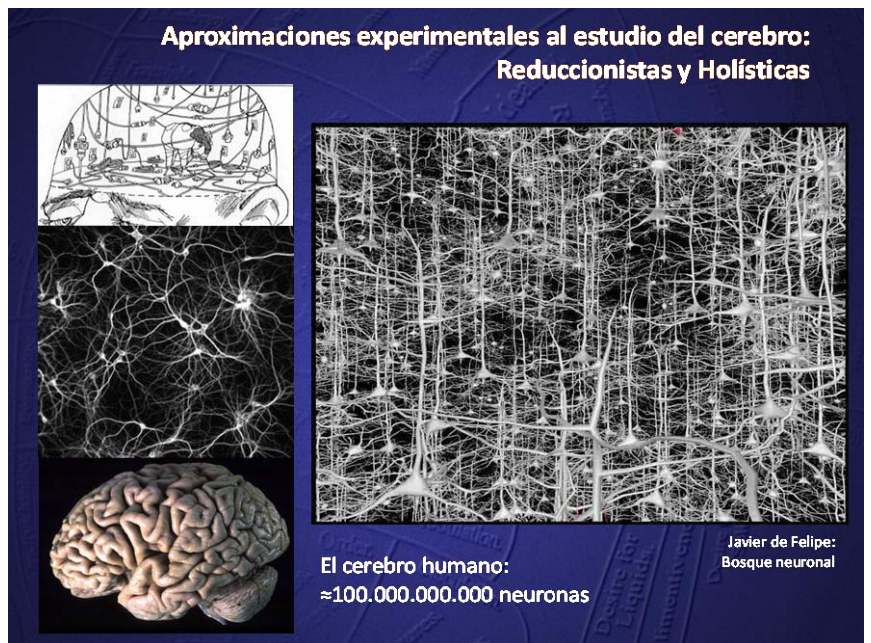


disciplinas científicas muy variadas y la búsqueda de nuevos abordajes experimentales. Las aproximaciones reduccionistas han intentado comprender el cerebro, partiendo del análisis de sus componentes más elementales. Las aproximaciones holísticas abordan el estudio del cerebro desde una perspectiva global, como un todo, para, desde ahí, ir deduciendo progresivamente el papel de sus elementos más simples. Ambas estrategias han sido empleadas, históricamente, en la investigación neurocientífica y si bien el reduccionismo ha proporcionado la

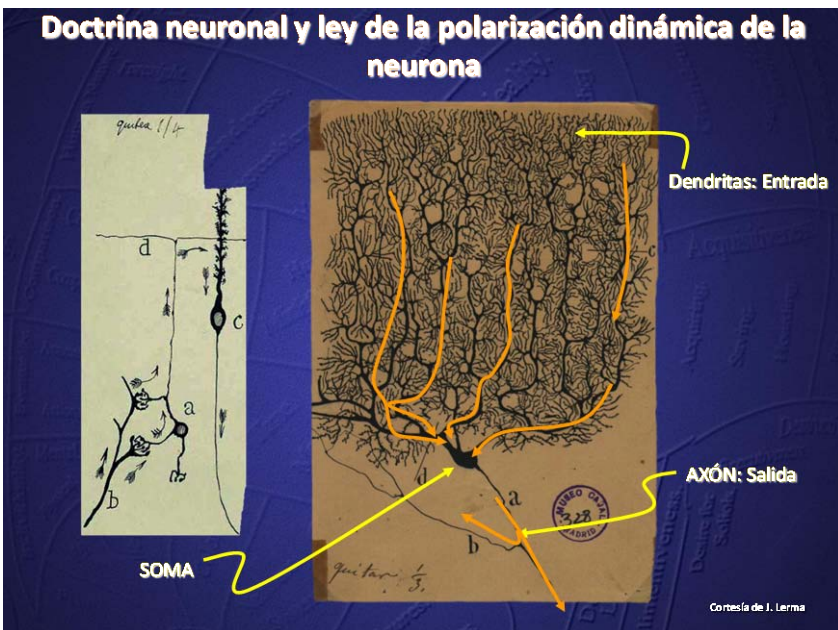
inmensa mayoría de nuestro actual bagaje de conocimientos en neurociencia, el análisis integrado de la función cerebral vive un nuevo momento de gran expansión con el desarrollo de nuevas técnicas de exploración eléctrica e imagen cerebral, que permiten explorar, con niveles de resolución espacial y temporal hasta ahora inalcanzables, la función coordinada y simultánea de áreas diferentes del cerebro.

Cajal, fundador de la neurociencia moderna

Fue precisamente un científico español, Santiago Ramón y Cajal, (Figura 4) quien sentó por vez primera, con datos experimentales concluyentes, las bases de la accesibilidad científica al cerebro, al establecer que éste, en contra de las ideas imperantes en su época, estaba formado por elementos celulares independientes, las células nerviosas (doctrina neuronal) conectadas entre sí a través de contactos especializados, las sinapsis, que se organizaban, no de forma caótica, sino en circuitos definidos y altamente complejos, siguiendo un plan que iba completándose durante el prolongado periodo de desarrollo del sistema nervioso y que mantenía a lo largo de la vida un marcado nivel de plasticidad. Cajal hizo una serie de brillantes especulaciones, basadas en sus datos estrictamente morfológicos, respecto a la dirección y sentido en que se propagaban los impulsos nerviosos en las neuronas (teoría de la polarización dinámica), los posibles circuitos así formados, o la posibilidad de que las espinas sinápticas de las dendritas de las neuronas corticales fueran plásticas y estuvieran asociadas con la memoria y la inteligencia (Figura 5). Casi todas esas elucubraciones han sido confirmadas con



métodos más sofisticados muchos años después, abundando en la genialidad como investigador de Santiago Ramón y Cajal, que ha obtenido por ello, de forma unánime y con pleno derecho, el título de fundador de la neurociencia moderna.



Las neuronas y sus conexiones

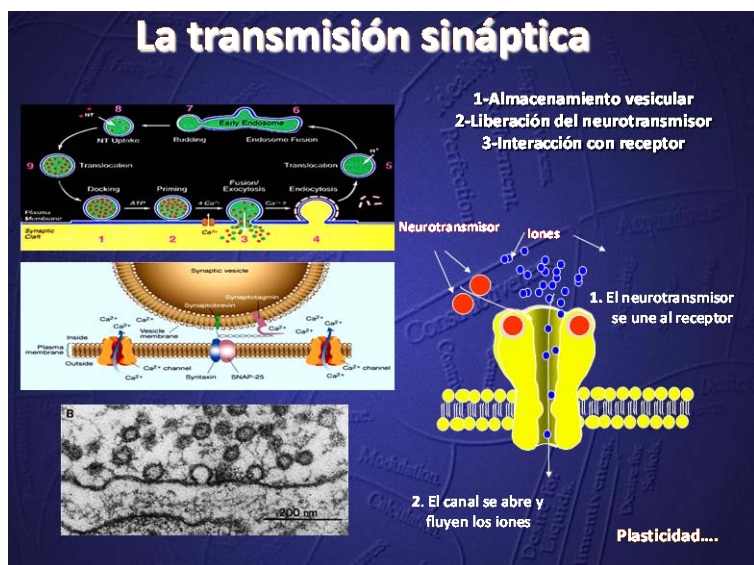
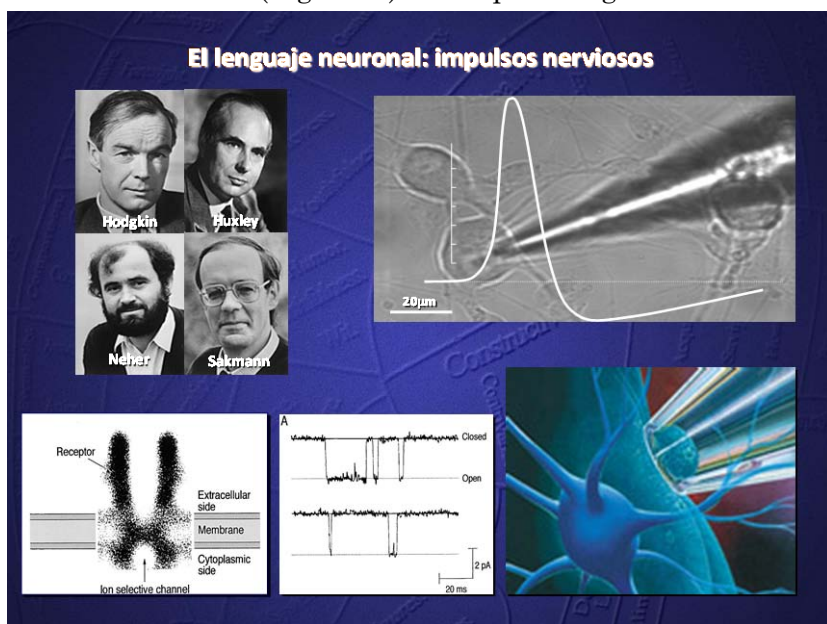
Pero desde las descripciones morfológicas originales de Cajal, hace alrededor de un siglo, el conocimiento de las características funcionales de las neuronas y de sus conexiones sinápticas ha crecido de modo extraordinario, como resultado del esfuerzo de miles de científicos. Tal avance puede simbolizarse a través de algunos de ellos, que recibieron el Premio Nobel por su trabajo en neurociencias. Como ya estableció brillantemente E. Adrian a principios del siglo XX, el impulso nervioso o potencial de acción es el lenguaje digital que emplean las neuronas para comunicarse, a través de un código determinado por la frecuencia y secuencia temporal de tales impulsos nerviosos. Desde entonces, hemos aprendido que éstos se generan por un brusco y transitorio cambio de

potencial eléctrico en las neuronas, que se produce a través de la apertura y cierre coordinados de una serie de canales iónicos en la membrana, lo que determina el paso a su través de iones (fundamentalmente sodio, potasio y calcio), y la génesis transitoria del cambio de potencial en la membrana neuronal que llamamos potencial de acción. Los estudios que permitieron definir estos procesos dieron en 1963 el premio Nobel a A. Hodgkin, A. Huxley. Desde entonces, las características moleculares de la membrana lipídica de las células, de las proteínas que se insertan en ella formando canales iónicos o receptores de membrana, así como el comportamiento funcional de apertura y cierre de los canales iónicos, sus bases moleculares y modulación se conocen hoy con un nivel de detalle muy alto, gracias entre otras cosas a nuevas técnicas como el patch clamp, desarrollada por los premios nobel E. Neher y B. Sakmann, las de cristalografía de rayos X que ha permitido la definición por el Nobel R. MacKinnon de la estructura cristalina de algunos canales iónicos y a los avances bioquímicos que han clarificado las vías de señalización intracelular que modulan la actividad de esos canales en las neuronas (Figura 6). Una parte significativa de los actuales tratamientos farmacológicos de muchas enfermedades, no solo del sistema nervioso, se basan en interferir con la actividad o expresión de los canales de membrana, lo que permite modificar la generación de impulsos nerviosos en las neuronas y con ello el mensaje que éstas envían, así como otras funciones celulares, dependientes igualmente de la actividad de los canales iónicos.

El segundo aspecto de la neurobiología celular en el que se han producido avances particularmente importantes en las

últimas décadas es el de la transmisión sináptica. Este término fue acuñado por el admirador de Cajal y también Nobel, C. Sherrington. Pocos años después O. Loewi y H. Dale descubrían y

caracterizaban la liberación por las terminaciones nerviosas presinápticas, de neurotransmisores químicos que actuaban sobre proteínas receptoras en la membrana postsináptica de la neurona y al unirse en ésta a receptores de membrana, provocaban cambios eléctricos. El análisis de la estructura microscópica de la sinapsis, prueba definitiva e irrefutable de la teoría de la neurona de Cajal, permitió conocer en detalle las propiedades de las vesículas sinápticas y su dinámica de formación, vaciamiento y reciclaje (Figura 7). La identificación farmacológica y bioquímica de los



diferentes neurotransmisores que son liberados por los distintos tipos neuronales (Figura 8) y de los receptores postsinápticos con los que interactúan ha puesto en evidencia la variedad funcional de las sinapsis. El análisis molecular del más de un centenar de proteínas específicas que conforman los distintos elementos de ésta, está permitiendo entender, paso a paso, la dinámica subcelular de la transmisión sináptica y los mecanismos de modulación de la misma.

El desarrollo del concepto de inhibición fue crítico para comprender mejor las interacciones entre grupos de

Molécula Transmisora	Efecto	Localización
Acetilcolina (ACh)	-,+	SNC, unión neuromuscular
Serotonina 5-Hidroxytryptamina (5-HT)	-,+	SNC, otras células
GABA	-	SNC
Glutamato (Glu)	+	SNC
Glicina (Gly)	+, -	Médula Espinal
Noradrenalina (Norepinefrina)	+	SNC, nervios simpáticos
Dopamina	+, -	SNC
Adenosina	+, -	SNC, nervios periféricos
ATP	+, -	Neuronas simpáticas, sensoriales
Oxido Nítrico (NO)	+, -	SNC, tracto gastrointestinal, corazón

neuronas en el sistema nervioso. Efectivamente, además de la acción activadora de una neurona sobre otra, realizada a través de sinapsis excitatorias, los procesos de reducción de la actividad o silenciamiento de una neurona por la acción de sinápsis inhibitorias que forma con otras, juegan un papel esencial en la construcción final de la actividad integrada del sistema nervioso. Cajal no llegó a predecir, de modo explícito, el papel de la inhibición. C. Sherrington, sin embargo, había observado que una respuesta reflejaevocada por estímulo de un nervio podía ser deprimida por la estimulación en paralelo de otro nervio aferente. Muchos años después, la existencia de mecanismos inhibitorios en el sistema nervioso a nivel sináptico se evidenció con el registro intracelular y la constatación de que el ácido γ -aminobutírico (GABA) era un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro y hoy día sabemos que la actividad neuronal neta en el sistema nervioso es el resultado de un complejo juego de activación e inhibición, que afecta a partes diferentes de la neurona (neurona, soma, terminales axónicas) determinando finalmente las características individuales de descarga de cada una de ellas. La evidencia de que las sinapsis inhibitorias juegan un papel esencial en las interacciones neuronales fue elegantemente ejemplarizada, de modo pionero en el sencillo modelo del ojo del cangrejo bayoneta (*Limulus*), con la observación de que en la retina de éste, las neuronas muy iluminadas inhibían a las menos iluminadas que estaban a su alrededor, silenciándolas totalmente, lo que generaba un halo de inhibición que servía para exagerar el mensaje sensorial de contraste. Esta inhibición lateral, como mecanismo de reforzamiento del contraste, es un proceso general que tiene lugar también en los núcleos de relevo de las vías ascendentes de todas las modalidades sensoriales y su descripción le valió el premio Nobel a su descubridor, K. Hartline.

Considerando la importancia fundamental de la transmisión sináptica excitadora e inhibitoria en el sistema nervioso, no es sorprendente que la clave de las terapias actuales para muchas de las enfermedades de éste, se centre en la identificación de los neurotransmisores y/o los receptores postsinápticos implicados en el funcionamiento de los circuitos sobre los que se sustentan las funciones nerviosas alteradas por la enfermedad. La moderna Neurofarmacología busca poder interferir de manera cada más selectiva y específica sobre los procesos de síntesis, liberación, eliminación o reciclaje de los distintos neurotransmisores, sobre la unión de éstos a sus receptores postsinápticos o sobre la expresión, afinidad o características moleculares de tales receptores, en la

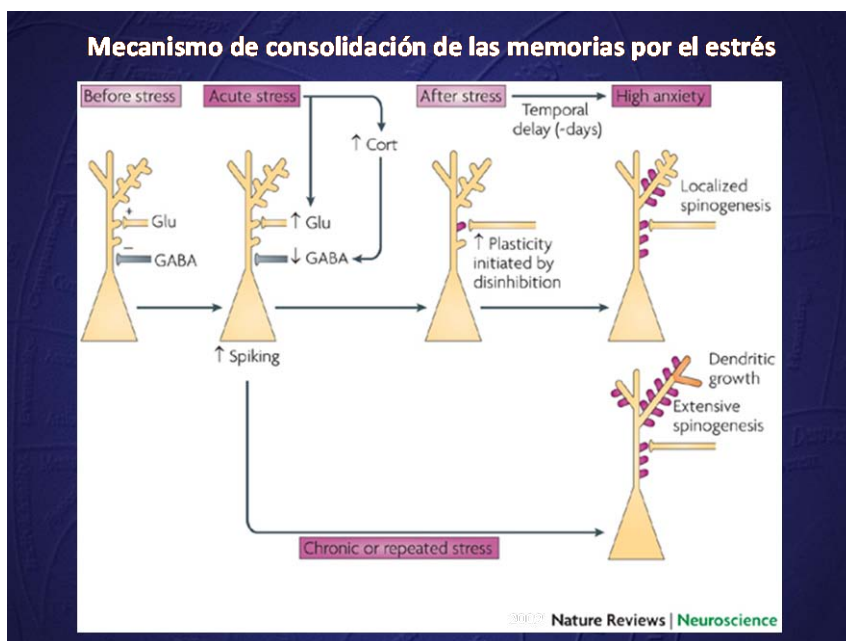
búsqueda de un tratamiento efectivo para las más variadas enfermedades nerviosas. No hay que olvidar además, que las drogas llamadas de recreo o de abuso, ejercen su acción en gran medida, mimetizando o antagonizando alguno de los procesos que ocurren de modo natural en la transmisión sináptica. Por ejemplo, la cocaína actúa interfiriendo con la recaptación del neurotransmisor dopamina liberado en los llamados ‘circuitos de recompensa’ en el sistema límbico del cerebro y da así lugar a una acción sináptica más prolongada e intensa de aquella, provocando los cambios de ánimo y conductuales que caracterizan los efectos euforizantes de esta droga.

Otro de los campos más dinámicos de estudio en la neurociencia actual se fundamenta en el concepto, también avanzado por Cajal, de que la sinapsis es plástica en el espacio y en el tiempo. El desarrollo del cerebro, desde el periodo prenatal hasta la edad adulta, se caracteriza por un activo, continuo y delicado proceso de formación organizada de conexiones entre los diferentes grupos neuronales. El proceso de construcción de la compleja arquitectura cerebral está gobernado de manera muy precisa desde las etapas más tempranas de formación del cerebro y se basa en mecanismos de atracción y repulsión de las neuronas en movimiento y los axones en crecimiento, mediante sustancias químicas que son liberadas localmente de modo programado, y dirigen el movimiento sincronizado de neuronas y axones hacia sus células diana, determinando la arquitectura final del órgano adulto. R. Levi-Montalcini identificó el factor de crecimiento nervioso (NGF) una molécula fundamental, entre las muchas conocidas después, para la supervivencia y el crecimiento de las células nerviosas. Además de valerle el premio Nobel a su descubridora, este hallazgo inauguró una fructífera etapa, en la que seguimos inmersos y que está definiendo los mecanismos que gobiernan la dinámica de las moléculas de señalización implicadas en la navegación de los axones en el cerebro en desarrollo y la caracterización de los elementos genéticos y epigenéticos que la determinan.

Desarrollo y plasticidad del cerebro

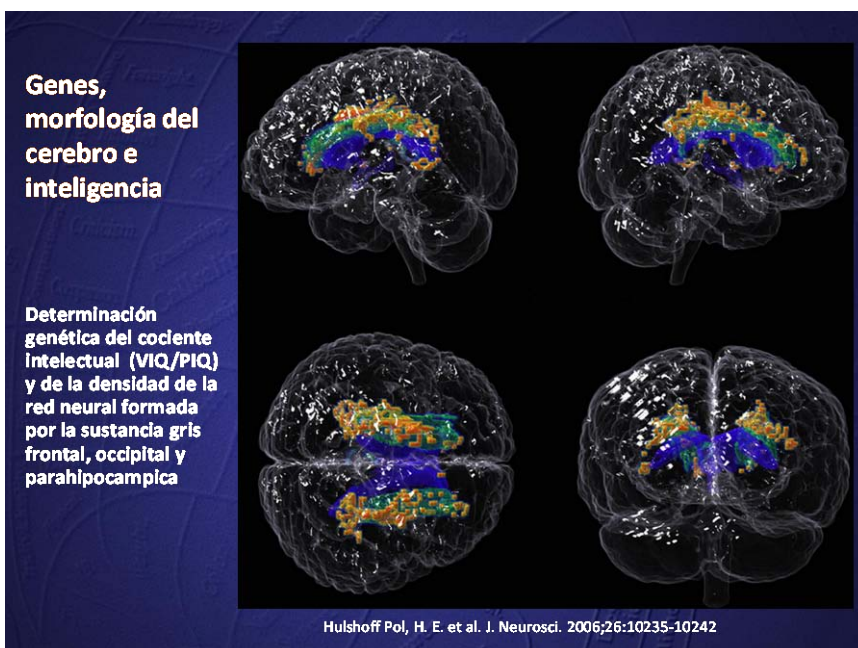
La plasticidad sináptica determina que la organización final del cerebro adulto, en lo que se refiere a sus conexiones microscópicas, no quede establecida de un modo rígido y a lo largo de la vida se está produciendo de manera continua la formación de nuevas sinapsis y la desconexión de algunas de las existentes. En años recientes, y gracias a los avances en las técnicas de imagen celular *in vitro* e *in vivo* y al progreso de la genética molecular, se ha profundizado mucho en los

mecanismos estructurales, electrofisiológicos, genéticos y moleculares que gobiernan los procesos de formación y consolidación sináptica en el cerebro adulto, que resultan particularmente sorprendentes por su rapidez y dinamismo y que constituyen el fundamento biológico de funciones cerebrales tan complejas como el aprendizaje, la memoria, la consolidación de patrones determinados de conducta, el desarrollo de adicción a drogas, la persistencia del dolor crónico o la capacidad de cierta recuperación funcional tras las lesiones cerebrales, por citar solo algunos ejemplos (Figura 9).



Los avances en la comprensión científica del sistema nervioso en los niveles celular y molecular se han ido obteniendo, en gran medida, gracias al advenimiento de nuevas técnicas y aproximaciones experimentales. Inicialmente fueron las metodologías morfológicas, macro y microscópicas. Vino luego el uso de métodos electrofisiológicos funcionales. En los últimos años, ha

sido la aplicación a la neurobiología de los métodos de genética y biología moleculares lo que más información novedosa han aportado al estudio del cerebro. Particular importancia está teniendo la extensión de aquellos al estudio del desarrollo del sistema nervioso pero también están siendo muy útiles para discriminar el peso de los factores genéticos y epigenéticos en tal desarrollo, así como en la definición de sus límites y condicionamientos y en la determinación de características fenotípicas, conductuales y



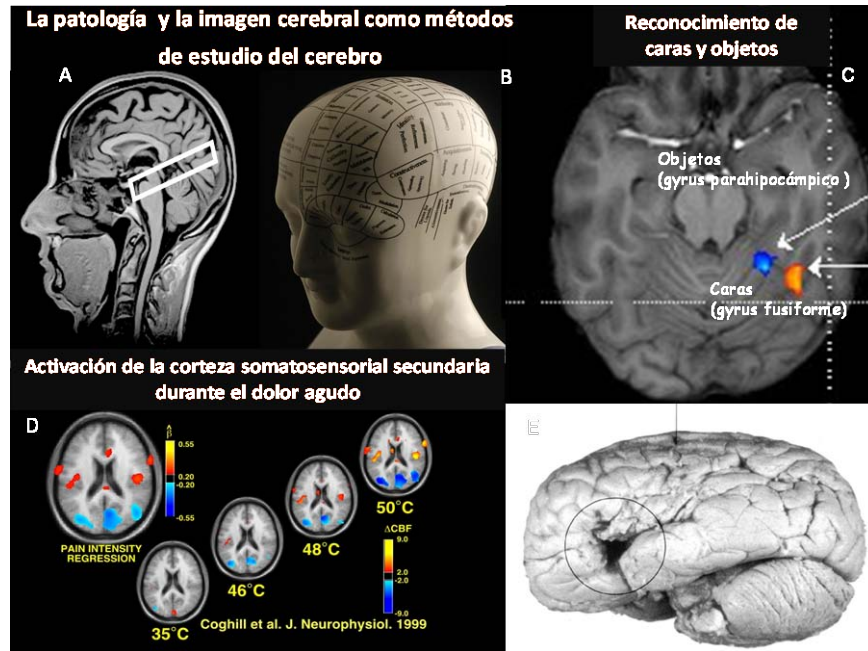
caracterológicas, o para establecer la predisposición a enfermedades del sujeto adulto (Figura 10). La identificación de los genes cuya expresión, represión o silencio acaban definiendo los patrones funcionales de cada cerebro humano y sus posibilidades de modulación en función de influencias ambientales, sigue siendo uno de los grandes campos abiertos a la investigación neurobiológica, aún lejos, desgraciadamente, de su posible asociación concreta con las conductas humanas complejas, normales y patológicas.

Funcionamiento integrado del cerebro

El avance conseguido en el análisis individualizado de cómo son y cómo funcionan a nivel molecular y celular las neuronas y cómo su actividad, conexiones y supervivencia están condicionada por factores externos, inmunológicos, hormonales o vasculares, no responde, sin embargo directamente a la pregunta más central de la neurobiología, que sigue siendo cómo la interacción entre todos esos tipos celulares acaba conduciendo a la aparición de las propiedades emergentes que dan origen a las complejas funciones sensoriales, cognitivas, afectivas y motoras que resultan de la operación integrada del cerebro.

La observación inteligente por parte de grandes médicos clínicos, de los efectos deletéreos sobre la conducta humana de las lesiones cerebrales, ha ido proporcionando desde antiguo una información muy valiosa y pionera respecto al papel funcional de las distintas áreas del cerebro. Baste recordar las aportaciones de Paul Broca y Carl Wernicke, en la segunda mitad del siglo XIX, definiendo las aéreas implicadas en el lenguaje, gracias al estudio de cerebros de pacientes que habían sufrido daños cerebrales por cuadros vasculares o tumores, o los datos conseguidos en pacientes con lesiones accidentales o quirúrgicas del lóbulo frontal, que condujeron a atribuir a esta región del cerebro un papel fundamental en el control social, emocional y afectivo de la conducta, por citar solo algunos ejemplos. En base a esos estudios y los ulteriores, más sofisticados, con estímulo eléctrico de la corteza motora y sensorial cerebral en pacientes despiertos, iniciados por Penfield en la primera mitad del siglo XX, se estableció una división del cerebro en aéreas

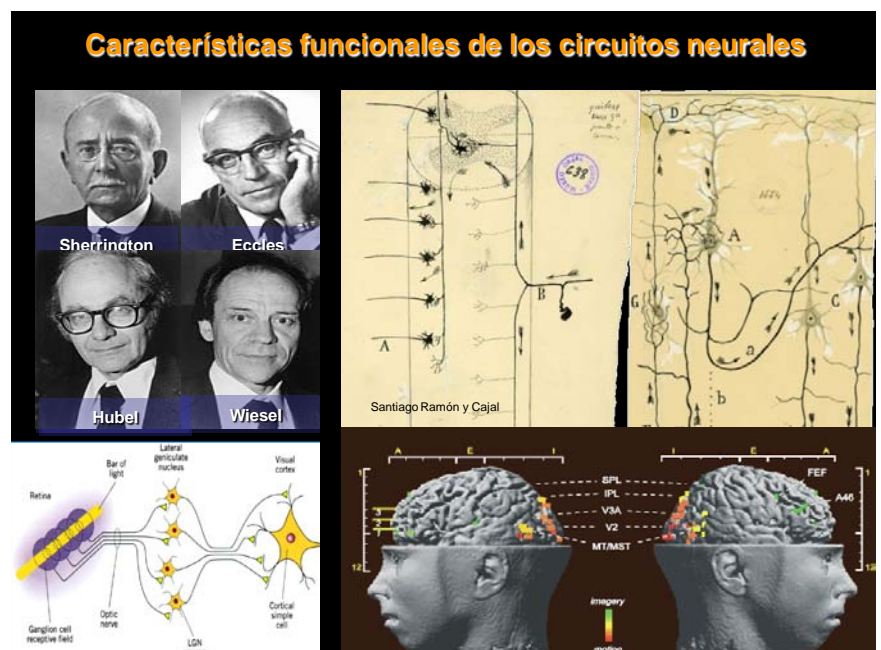
funcionales, que ha servido de mapa de ruta a la neurología clínica durante más de un siglo. También dio inicialmente lugar a exageraciones como la de Gall, que a principios del XIX propuso que era posible determinar el carácter y los rasgos de la personalidad, así como las tendencias criminales, basándose en la impronta del cerebro sobre la forma del cráneo o al uso de la lobotomía frontal como discutible procedimiento terapéutico (Figura 11).



Pero ha sido sin duda el análisis funcional de los circuitos nerviosos, iniciado en la médula espinal por Charles Sherrington y ampliado unos años después con técnicas de registro electrofisiológico con microelectrodos por otro premio Nobel, John Eccles, lo que está proporcionando una información cada vez más precisa y coherente sobre cómo las neuronas funcionan individualmente como unidades integradoras de la información sináptica y se conectan entre sí formando conjuntos funcionales en los que el

juego de excitación-inhibición y el funcionamiento en red determina la aparición de propiedades emergentes que no estaban presentes en sus elementos individuales (Figura 12). El registro

electrofisiológico de neuronas identificadas en circuitos nerviosos implicados en funciones sensoriales complejas, como la visión, permitió definir su organización jerárquica en niveles de complejidad creciente desde la retina a la corteza cerebral. Los estudios en esta última por David Hubel y Torsten Wiesel abrieron el camino a correlacionar la actividad neuronal cortical con imágenes complejas, que se van componiendo a través de la información puntual de los fotorreceptores de la retina en vías y circuitos de relevo



ascendentes. Las interacciones neuronales que permiten combinar la información periférica fragmentaria y formar imágenes coherentes, se extienden no solo de una determinada modalidad sensorial sino sucesivamente a la de varias de estas entre sí, permitiendo combinar, por ejemplo en el caso del gusto, la información de los sabores con la táctil y térmica de la boca, dando lugar a una experiencia sensorial más rica y compleja y finalmente, a la percepción integrada y continua de la

información del mundo exterior que el cerebro está construyendo a cada instante. Hablamos, sin embargo, de redes neuronales integradas por cientos de miles de elementos interconectados a través de millones de sinapsis, cuyo estudio dinámico requiere una capacidad de análisis de datos, por encima de las posibilidades de cálculo manual del ser humano. Afortunadamente, la aplicación al estudio funcional de las redes neuronales de los avances en matemáticas y en ciencias de la computación, están empezando a hacer posible descomponer el funcionamiento de circuitos neuronales complejos, asociando éste con las funciones sensoriales, motoras, cognitivas o afectivas que pueda realizar. Posiblemente sea este el campo más difícil y desconocido en la investigación del cerebro, pero también el que más puede acercarnos a entender de manera objetiva y completa los fundamentos neuronales de su función.

Pero mientras esa aproximación electrofisiológica avanza en el camino de ofrecer una explicación mecanística detallada de las diferentes funciones cerebrales, desde los años 1990 se ha ido desarrollando en paralelo nuevas técnicas de imagen estructural y funcional del cerebro, así como de registro no invasivo de la actividad eléctrica o magnética cerebral, apoyadas como las anteriores en la potencia de innovadoras metodologías de computación, que permiten por vez primera obtener imágenes en tiempo real de la actividad de zonas específicas del cerebro y asociarla con actividades motoras, mentales, experiencias sensoriales o vivencias emocionales muy complejas en el ser humano despierto mientras desarrolla con normalidad tareas o actividades mentales (Figura 11).

En el campo estructural, en pocos años hemos pasado de la tomografía axial computarizada, que ofrece imágenes de cortes del cerebro mucho más precisos que la radiografía convencional a la imagen por resonancia magnética (RM), que proporciona una imagen volumétrica y de densidad del tejido cerebral con una resolución espacial de 1mm usando un equipo convencional de 1.5 teslas y llega a alcanzar con los equipos de 3 o más teslas una resolución en el cerebro humano en el rango de fracciones de milímetro. Esta nueva neuroanatomía está ofreciendo datos muy importantes, no solo como elemento diagnóstico de lesiones y tumores, sino también relativos al desarrollo y plasticidad cerebral, asociando volúmenes de áreas corticales y subcorticales con parámetros funcionales muy diversos, como por ejemplo el cociente intelectual, algunas capacidades cognitivas complejas o los trastornos cognitivos o afectivos. Finalmente, la imagen con tensor de difusión (ITD) permite trazar los tractos nerviosos con gran claridad y con ello definir *in vivo* las conexiones entre áreas específicas del cerebro asociadas a lesiones o a funciones cognitivas normales.

Seguramente, sin embargo, está siendo la imagen cerebral funcional no invasiva, el procedimiento que proporciona una información más sorprendente y nueva en el campo del análisis integrado de la función cerebral. Tomando como base el hecho de que la actividad neuronal en áreas concretas del cerebro aumenta el consumo energético y con ello el de oxígeno, lo que se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo local, la tomografía por emisión de positrones (PET) emplea isótopos inestables incorporados a una molécula determinada (un neurotransmisor, el agua u otro metabolito) que se captan por el área cerebral donde la actividad es mayor y son detectados por la emisión de rayos gamma que resulta de su descomposición. La principal limitación de esta técnica es la corta vida media de los isótopos, lo que exige disponer de un ciclotrón cercano y su limitada resolución espacial y temporal. En la resonancia magnética funcional (RMf), se mide el aumento de flujo sanguíneo que causa la actividad de una zona concreta del cerebro. El aumento de oxigenación provoca un cambio en el equilibrio entre oxihemoglobina y deoxihemoglobina en la sangre de la zona. Estas dos formas de la molécula de hemoglobina tienen una resonancia magnética diferente, por lo que cuando cambia su proporción se modifica la resonancia magnética de esa zona del cerebro, lo que es captado con una resolución espacial de milímetros y medida temporalmente en un rango de

segundos (Figura 11). El avance tecnológico de éstas y otras técnicas de imagen, como la óptica, es constante y muy rápido. Gracias a ellas hemos entrado en un periodo en el que los procesos cognitivos y emocionales que acompañan a las más variadas actividades mentales están siendo estudiados, mediante la asociación de paradigmas bien definidos, en términos de la psicología experimental, con la secuencia de activación de distintas zonas del cerebro. En el mismo tipo de análisis holístico de la función cerebral pueden enmarcarse los registros electroencefalográficos y de potenciales eléctricos asociados a eventos, que reflejan la actividad eléctrica de amplias zonas cerebrales o de aquellas más restringidas, asociadas a un estímulo o acción especial, respectivamente. En la misma dirección, pero a través de la detección de los campos magnéticos generados por la cambiante actividad neuronal, se emplea la magnetoencefalografía. Estos procedimientos no invasivos son muy útiles en el campo diagnóstico pero su perfeccionamiento técnico está convirtiéndolos también en una excelente herramienta de investigación. Las mejores capacidades de computación de que se dispone hoy, permiten analizar las complejas señales registradas con las nuevas técnicas de registro, particularmente las oscilaciones eléctricas globales que se producen en el cerebro y que parecen ir asociadas a la integración y continuidad de los procesos perceptuales, que proporcionan ese singular carácter unitario que el cerebro confiere a su imagen del mundo exterior que le rodea y a sus propias construcciones internas.

Los estudios de actividad cerebral global o regional con métodos no invasivos en humanos se complementan cada vez más con la estimulación cerebral externa, recientemente mediante la generación de potentes campos magnéticos, que provocan a su vez cambios eléctricos transitorios en el tejido cerebral. La estimulación transcraneal externa (ETM) puede activar directamente o interferir con una actividad cerebral en marcha, bloqueándola. A medida que su precisión espacial y temporal progresa, el uso de esta técnica para el estudio de la localización de funciones cognitivas y para el tratamiento de trastornos cerebrales va adquiriendo mayor valor.

La estimulación cerebral profunda (DBS), a través de electrodos de estímulo implantados en áreas específicas del cerebro, se está empleando con éxito en el tratamiento de trastornos graves del movimiento y en particular del temblor y la rigidez que acompañan a la enfermedad de Parkinson. Esta tecnología para el tratamiento del Parkinson se ha extendido recientemente a la estimulación de los cordones posteriores de la médula espinal, menos invasiva e inespecífica. Pero también la estimulación cerebral profunda ha comenzado a aplicarse como indicación compasiva en los Estados Unidos de América desde 2009, en enfermedades psiquiátricas graves, que no responden a las terapias farmacológicas convencionales, en particular, en la depresión severa, los síndromes obsesivo compulsivos y la enfermedad de Tourette.

La interacción cerebro-máquina

Las posibilidades de las nuevas tecnologías a la hora de comprender y utilizar la actividad cerebral, se incrementan con la creciente potencia de los métodos de registro no invasivo de ésta, que permite computar en tiempo real masas ingentes de datos y utilizarlos para el manejo de instrumentos sofisticados, que imitan con fidelidad cada vez mayor el funcionamiento de las extremidades ofrecidos y que los avances en ingeniería, electrónica y robótica consiguen ya diseñar y construir.

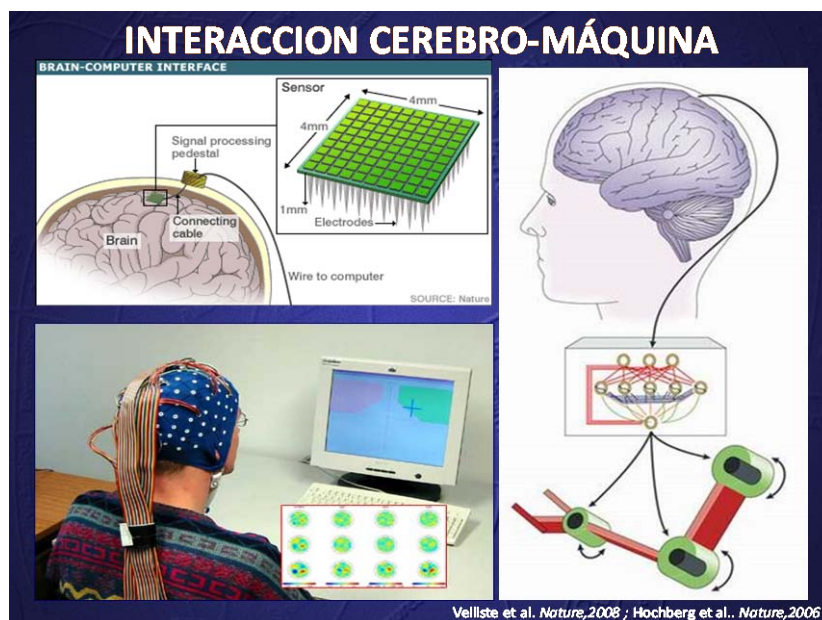
Las posibilidades de la interacción cerebro-máquina son particularmente prometedoras en el campo de las lesiones del sistema nervioso que conducen a parálisis motoras. Experimentalmente se ha conseguido el aprendizaje del manejo de prótesis artificiales por el cerebro de un mono, registrando con microelectrodos los grupos neuronales que llevan a cabo esa función normalmente y utilizando tal actividad para que el animal aprenda a mover la prótesis. Algo similar se consigue con la actividad electroencefalográfica externa vinculada a otra función, que sujetos humanos paralizados que aprenden a modularla para mover un cursor en la pantalla de un ordenador o una prótesis artificial (Figura 13).

La administración directa de fármacos en regiones específicas del sistema nervioso mediante 'sistemas inteligentes' que ajustan la dosis precisa a administrar en función de parámetros externos, es otra muestra de las capacidades de las nuevas tecnologías en el tratamiento de las patologías nerviosas y se emplea ya, por ejemplo, como terapia en el dolor neuropático y canceroso.

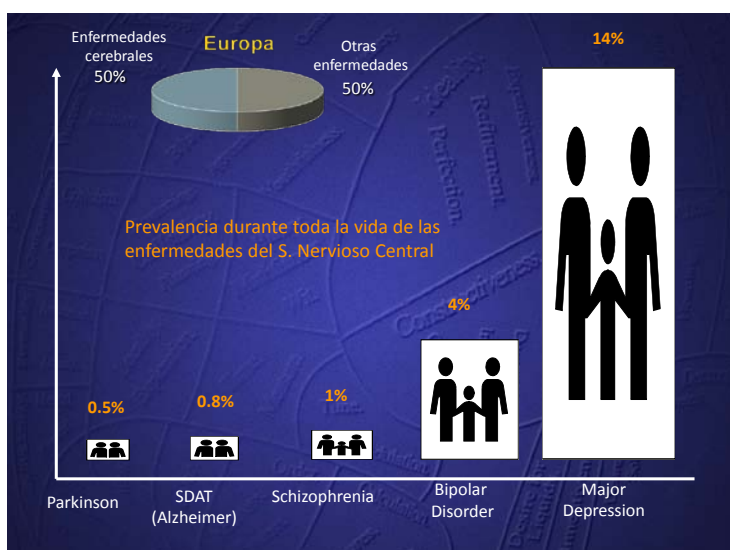
¿Quo vadis, neurociencia?

Resulta evidente, de todo lo expuesto mas arriba, que los avances en el conocimiento del sistema nervioso están teniendo lugar en paralelo y a niveles diferentes, desde el nivel mas molecular al integrativo y se producen con aproximaciones muy diferentes. Unas en el campo de la biología (biología molecular y celular, genética, biología del desarrollo, inmunocitoquímica, anatomía, neurofisiología, farmacología, psicología experimental, patología neurológica y psiquiátrica.), y otras con la aportación de disciplinas no biológicas, como la química, la física, las matemáticas, las ciencias de la computación o la ingeniería. De todo ello va emergiendo una comprensión, cada vez mas detallada, de cómo la maquinaria del cerebro lleva a cabo sus funciones sensoriales, motoras y vegetativas pero también y sobre todo, un conocimiento mejor de lo que se califica como funciones cognitivas. Estas abarcan la percepción, la atención, las emociones, el aprendizaje y la memoria, las representaciones simbólicas como el lenguaje, el cálculo o la música, el razonamiento y la solución de problemas, la toma de decisiones, la elaboración de conductas complejas y como culminación, la consciencia.

Sin embargo, resta mucha investigación experimental por hacer antes de que pasemos de una visión mayoritariamente subjetiva y cultural de las funciones cognitivas a su comprensión científica plena. La evolución, del concepto de inteligencia, de uno de cuyos aspectos se ocupa este Congreso, puede servir para ilustrar el largo camino que queda aún por recorrer. La inteligencia se ha entendido históricamente como la capacidad de razonar y resolver problemas. Esta concepción se ha ido ampliando e incluido dentro de ella diferentes habilidades humanas, como la capacidad lingüística, la musical, las habilidades de cálculo, la creatividad artística, la capacidad de percibir y empatizar emocionalmente con los demás e incluso la destreza en el deporte. Por eso, algunos psicólogos describen de manera operativa a la inteligencia como una potencialidad biológica para procesar la información de modo tal que se resuelvan problemas o se generen productos válidos para una o mas culturas. Desde la perspectiva de la neurociencia experimental, la inteligencia como



función cerebral no ha sido delimitada todavía con suficiente precisión. Sir Francis Galton, pariente de Darwin, estuvo entre los primeros que, entendiéndola esencialmente como una capacidad de razonar y solucionar problemas, sugirió que constituía una cualidad hereditaria de los seres humanos y trató de medirla. Hasta finales del siglo XX, los psicólogos cuantitativos han considerado de manera casi generalizada la inteligencia como un rasgo general unitario (inteligencia general o 'G') que puede medirse con el cociente intelectual o IQ. En contraposición, en 1983 Howard Gardner introdujo el concepto de 'inteligencias múltiples', como facultades relativamente autónomas. Distinguió así, inicialmente, siete inteligencias diferentes que se ejemplificaban por vocaciones solidamente sustentadas en tales tipos de inteligencia: el poeta en la inteligencia lingüística, el músico en la musical, el vendedor en la interpersonal, etc. A estos tipos iniciales, Gardner ha añadido muy recientemente, aplicando criterios biológicos evolucionistas o basados en las patologías cerebrales, dos tipos más la 'inteligencia naturalista' y con ciertas reservas, la 'existencial'. La 'inteligencia emocional' es otro concepto fundamentalmente cultural que se apoya en esa misma base teórica y pretende ofrecer un marco conceptual con el que explicar la observación repetidamente confirmada en el entorno social, de que existen personas con destacados niveles de razonamiento abstracto y valores de IQ alto y una deficitaria capacidad de comunicación e interrelación personal o viceversa. Estas teorías, que tienen una influencia importante en la educación y en el mundo de la gestión y organización laboral y empresarial, están, sin embargo, basadas en gran medida en observaciones e interpretaciones de la conducta humana de carácter empírico y en cierta medida especulativo, si bien poseen la utilidad de ofrecer un útil sustento teórico y metodológico a actuaciones organizativas y educativas en el presente contexto social. No obstante, las bases neurobiológicas del constructo que denominamos 'inteligencia' están solamente empezando a establecerse por la neurobiología moderna. La distribución de las funciones cognitivas y emocionales en áreas diferentes del cerebro habla en contra de una visión unidimensional de la inteligencia y a favor de sustratos cerebrales diferenciados para los distintos matices de lo que hoy llamamos inteligencia general. Sin embargo, desde una perspectiva científica, resulta prematuro y posiblemente simplista, tanto otorgar un carácter unitario a la 'inteligencia general' como disociar a ésta en elementos biológicamente distintos y autónomos basados en observaciones subjetivas, como pretende la teoría de las 'inteligencias múltiples'. Esta y otras muchas cuestiones relativas a como se producen los procesos mentales en el hombre en términos operativos, solo podrán ir contestándose a medida que conozcamos con mayor precisión el funcionamiento y la interacción de los diferentes circuitos neuronales en el ser humano.

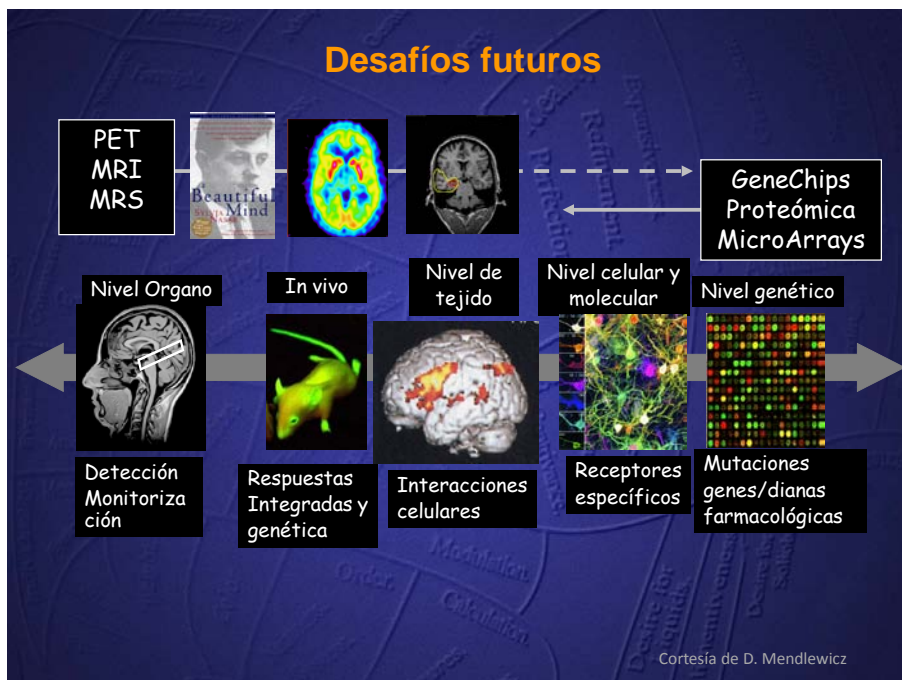


Del progreso científico en la investigación del cerebro cabe esperar una mejora gradual en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurológicas, incluyendo, por supuesto las llamadas 'enfermedades mentales', que constituyen un grave problema personal, social y económico en el mundo moderno. En 2006 se estimó que un 27% de la población europea adulta (alredor de 83 millones de personas) se había visto afectado por una enfermedad mental en el último año. La ansiedad, la depresión y la (Figura 14) dependencia de drogas son las

más frecuentes disfunciones cerebrales. En conjunto, las enfermedades del sistema nervioso son responsables del 23% de los años de vida perdidos prematuramente y el 50% de los vividos con enfermedad por los europeos y su costo económico se ha calculado en 829€ por habitante al año, lo que corresponde a un gasto anual de 386.000 millones de € solo en la Unión Europea (Figura 14).

Si las consecuencias sociales de curar las patologías del cerebro como resultado de la investigación neurobiológica pueden ser muy importantes, aun mas lo serán las repercusiones de un mejor conocimiento del cerebro en la vida diaria de los humanos del mañana (Figura 15). La nueva información, científicamente

contrastada, de las capacidades y condicionantes biológicos del cerebro humano, sin duda cambiará muchas concepciones filosóficas, religiosas, legales y sociales, profundamente arraigadas en la cultura humana. Por una parte, permitirá definir con mayor precisión los límites de la libertad y la responsabilidad individuales, la dependencia genética de las capacidades intelectuales y emocionales y los condicionantes biológicos de los diferentes patrones de la conducta individual y colectiva



de los seres humanos. Ello sin duda afectará profundamente la valoración ética y social de temas tan conflictivos como la violencia, la responsabilidad legal, la conducta sexual, el aprendizaje y la educación o la búsqueda del placer y la recompensa social. Por otro lado, se abrirán posibilidades insospechadas de modificación, mejora o manipulación de las funciones cerebrales individuales y las conductas colectivas, cuyas consecuencias sociales y éticas empezamos ya a vislumbrar y que, sin duda, requerirán un profundo debate social, aún pendiente. La exploración del cerebro aparece así como la mas apasionante aventura científica para la investigación del siglo XXI.