

CAJAL Y LA NEUROCIENCIA COGNITIVA CIEN AÑOS MÁS TARDE

CAJAL AND COGNITIVE NEUROSCIENCE ONE CENTURY AFTER

Joaquín Fuster de Carulla

El presente artículo corresponde a un extracto de la conferencia plenaria que el autor ofreció en el Saló de Cent del Ayuntamiento de Barcelona, el 12 de diciembre de 2006, a propósito del homenaje que esta ciudad ofreció a la figura de Santiago Ramón y Cajal en conmemoración del centenario de la entrega del premio Nobel de Fisiología o Medicina y que marcó el inicio de Barcelona Año de la Ciencia 2007.

This article is an extract of the plenary conference given by the author in the Saló de Cent at Barcelona City Hall on 12 December 2006 on the occasion of the homage paid by Barcelona to Santiago Ramón y Cajal in commemoration of the 100th anniversary of his winning the Nobel Prize for Medicine or Physiology and which saw the start of Barcelona Science Year 2007.

El quinquenio 1887-1892, durante el cual Cajal ejerció su cargo de catedrático de histología en la Universidad de Barcelona, fue uno de los períodos más fecundos de su carrera científica. Fue entonces cuando más profundizó en su estudio de la corteza cerebral por medio del uso intensivo de una variante suya del método de Golgi de tinción de tejido nervioso al cromato de plata, método que Cajal había aprendido a usar en colaboración con Simarro, psiquiatra y neurólogo valenciano. Fue también entonces cuando Cajal lanzó su teoría de la *neurona* (término de Waldeyer), identificando a la célula nerviosa, estructuralmente separada de células circundantes, como la unidad funcional básica del sistema nervioso. Era el suyo, por lo tanto, un concepto totalmente distinto al de Golgi (con quien Cajal, en 1906, compartió el premio Nobel), quien aducía que las células nerviosas estaban adheridas unas a otras formando un retículo protoplásmico continuo. Curiosamente, como veremos, la unidad funcional de la cognición es efectivamente un retículo, una red un poco a lo Golgi, si bien hecho de neuronas contiguas pero discontinuas. Y fue también entonces en Barcelona cuando y donde Cajal comenzó a pensar en los contactos entre

neuronas (que más tarde Sherrington llamaría *sinapsis*) y en las modificaciones de los mismos con el uso, como los fundamentos de la cognición, especialmente la memoria.

Según nos cuenta en *Recuerdos de mi Vida* (1923, p. 288), en 1894 Cajal mandó una comunicación a un congreso de médicos que tuvo lugar en Roma, en la cual se expresaba en estos términos: «El perfeccionamiento funcional acarreado por el ejercicio (educación física, operaciones de hablar, escribir, tocar el piano, maestría en la esgrima, etc.) ... [se debe a] ... la creación de nuevos apéndices celulares ... susceptibles de mejorar el ajuste y la extensión de los contactos, y aún de organizar relaciones absolutamente nuevas entre neuronas primitivamente inconexas». Parece ser que los italianos Tanzi y Lugaro se le habían adelantado el año anterior con ideas por el estilo. Indudablemente, y de todos modos, Cajal fue uno de los primeros en formular la teoría sináptica de la memoria, y lo curioso es que lo hizo, como puede apreciarse en sus palabras citadas, con respecto a lo que hoy llamamos *memoria ejecutiva* o «de procedimiento» y no con respecto a lo que corrientemente llamamos memoria «declarativa», a saber, la memoria de los hechos y de los acontecimientos de nuestra vida como los hemos percibido a través de los

órganos de los sentidos. En cualquier caso, hoy sabemos que, tal como adivinó Cajal, la facilitación de la transmisión sináptica es la base del aprendizaje y de la adquisición de ambas categorías de memoria, perceptiva y ejecutiva.

Ha transcurrido más de un siglo desde que Cajal enunciara su concepto sináptico de la memoria, que según él se aplica sobre todo a lo que él llamaba «corteza conmemorativa», a saber, lo que comúnmente se denomina corteza de asociación: un conjunto de extensas áreas de los lóbulos temporal, parietal y frontal del cerebro, situadas entre las áreas sensoriales y motoras primarias con las que colindan. Sin embargo, ha sido solamente en el último cuarto de siglo que se ha afianzado experimentalmente aquel concepto gracias al estudio interdisciplinario de temas tan diversos como son la conducta y la neuroquímica del molusco marino *Aplysia* y la electrofisiología cortical del primate. Es, gracias a esta última, junto con la neuropsicología humana, que estamos llegando a una concepción empíricamente bien fundamentada de los procesos de formación de la memoria, así como de su organización y dinámica corticales. En este artículo trato de presentar concisamente una visión actual de estos sujetos.

A mediados de siglo, el psicólogo canadiense Hebb (1949) y el economista vienés Hayek (1952), el cual al

«Hoy sabemos que, tal como adivinó Cajal, la facilitación de la transmisión sináptica es la base del aprendizaje y de la adquisición de ambas categorías de memoria, perceptiva y ejecutiva.»

Joaquín Fuster de Carulla

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona y doctor por la Universidad de Granada. Actualmente es profesor de Psiquiatría y Biología de la Conducta en la Escuela de Medicina de la Universidad de California, en Los Angeles (UCLA) y catedrático de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona. Sus trabajos iniciales en la UCLA dieron como fruto el descubrimiento de las «células de memoria» en el lóbulo frontal de los primates. Fue la primera demostración de la capacidad retentiva de las neuronas de la corteza cerebral al servicio de la llamada «memoria de trabajo». En años subsiguientes extendió la investigación de esta función cognitiva a otras regiones de la corteza y determinó el papel integrador ejecutivo de la corteza prefrontal. Es autor de la monografía *The Prefrontal Cortex* y de otros títulos como *Memory in the Cerebral Cortex y Cortex and Mind*, además de numerosos artículos en revistas científicas.

joaquinf@ucla.edu

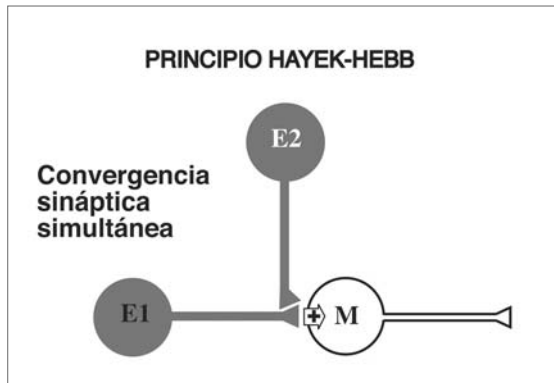


Figura 1. Principio Hayek-Hebb de la convergencia sináptica simultánea. Dos estímulos (E1 y E2) que llegan simultáneamente por vías separadas a una neurona (M) producen cambios sinápticos en su membrana que facilitarían la transmisión de impulsos a través de la misma. Como consecuencia, en el futuro, uno de los estímulos será capaz de excitar la neurona por sí solo y sin necesidad del otro.

principio de su carrera se había dedicado también a la psicología, publicaron sendos tratados teóricos sobre la formación de redes neuronales cognitivas en la corteza cerebral. Basándose en lo que se sabía en su época acerca de la neurofisiología cortical y en el conocimiento de la neuroanatomía que habían asentado Cajal y sus discípulos, Hebb y Hayek se pronunciaron en favor de lo que ellos consideraban el principio fundamental de formación de memoria: estímulos sensoriales que coinciden en el tiempo repetida o persistentemente y facilitan la transmisión nerviosa entre las neuronas que los representan, de tal manera que estas neuronas vienen a representar aquellos estímulos como hechos asociados, en forma de «engrama» o huella mnemónica de la asociación entre ellos (fig. 1). Así, después, uno de los estímulos por sí solo será capaz de evocar la memoria de los otros. Este principio, que yo llamo de la *convergencia sináptica simultánea*, con todas las modificaciones de transmisión a través de las sinapsis que conlleva, constituye el fundamento de la formación de las redes corticales de memoria y, en sentido amplio, de las redes de la cognición, o *cógnitos*, en la corteza cerebral (Fuster, 2003).

El *cógnito* es la unidad elemental de memoria y conocimiento. En términos neurocientíficos, es una red

de asambleas neuronales más o menos dispersas de la corteza cerebral y de las conexiones que las unen. Esas asambleas y conexiones representan las sensaciones primarias que por su coincidencia temporal se han asociado entre sí sinápticamente, formando con ello la red cognitiva o de memoria. De esta formulación se deduce que, como sea que una multitud de impresiones sensoriales simultáneas pueden combinarse de muchas maneras, una neurona o asamblea neuronal cualquiera, prácticamente en cualquier lugar de la corteza, puede formar parte de muchas redes y, por lo tanto, de muchas memorias o conocimientos. También se deduce que las redes cognitivas se extienden y solapan entre sí en amplias regiones corticales. La idiosincrasia de nuestra memoria personal deriva, pues, directamente del poder combinatorio, prácticamente infinito, de los diez o veinte mil millones de neuronas que se alojan en nuestra corteza cerebral.

A pesar de su amplia distribución y solapamiento, las memorias se forman y organizan en la corteza cerebral de modo jerárquico y de acuerdo con un cierto orden anatómico. Este orden está determinado por la evolución y el desarrollo genético de las distintas áreas de la corteza y de las conexiones que las unen. El orden ontogenético –y hasta cierto punto evolutivo– del desarrollo de la corteza cerebral se deduce del orden de mielinización de sus distintas áreas en torno al nacimiento (fig. 2). Las áreas sensoriales y motoras (oscuras en la figura adjunta, con números de orden bajos), a saber, las que se encargan del procesamiento de sensaciones visuales, auditivas, etc. o bien de movimientos esqueléticos, son las primeras en desarrollar vainas de mielina en sus fibras nerviosas (para una mejor conducción). Presumiblemente, son estas áreas las primeras en madurar en el curso de la filogenia así como en la ontogenia del cerebro. En cambio, las áreas de asociación (las áreas «conmemorativas» de Cajal, grises y blancas en la figura, con números más altos) son las que maduran más tardíamente. Algunas de ellas, como la corteza prefrontal –la corteza asociativa del lóbulo frontal– no alcanzan su máximo desarrollo hasta la tercera década de la vida.

Por otra parte, gracias sobre todo a estudios en primates, hoy sabemos que las distintas áreas están enlaza-

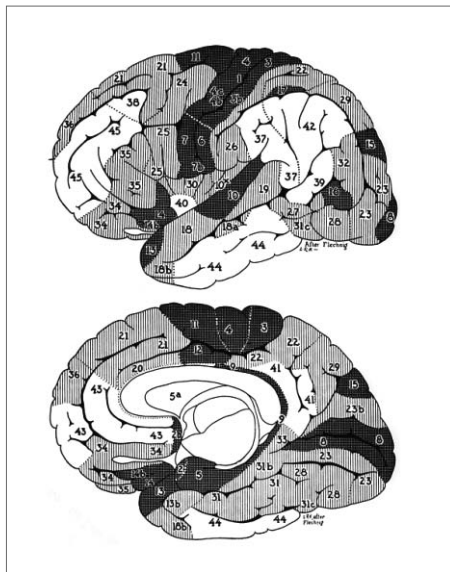


Figura 2. Orden en el que las fibras nerviosas en las distintas áreas corticales se mielinizan en el curso del desarrollo del cerebro, según Flechsig.

das unas con otras por medio de haces de fibras nerviosas que siguen la dirección de aquellos mismos gradientes evolutivos y ontogenéticos. Estos haces de fibras forman trayectos de conexión que progresan de área en área, como lo hace la maduración, desde las áreas primarias hacia las áreas de asociación. Hay que tener en cuenta, igualmente, que todas las conexiones son recíprocas, de abajo a arriba y de arriba a abajo, además con conexiones laterales a todos los niveles. En cualquier caso, las áreas corticales a lo largo de aquellos tres gradientes—evolutivo, ontogenético y conectivo—forman el armazón estructural, jerárquicamente organizado, en el que se forman y depositan las redes cognitivas, los cognitos y las memorias.

62

Así pues, según sea el nivel de su complejidad y la de las memorias que evoca y con las que se relaciona, cada nueva memoria, con su red, encuentra por sí misma—por autoorganización—, el nivel jerárquico cortical que le corresponde y en que alojarse. Las redes más simples, que representan las experiencias sensoriales más sencillas y concretas, se forman en los niveles más bajos de la jerarquía, es decir, en las áreas más cercanas a las áreas sensoriales primarias. Redes más complejas, representando experiencias multisensoriales, adquiridas a

través de estímulos de varias modalidades (tacto, visión, etc.), se forman en niveles superiores, a saber, en áreas de asociación inferior polisensorial. Las redes más complejas y a la vez más abstractas en términos de la información que representan, las cuales resultan de la confluencia sináptica de complejos estímulos actuales con experiencias semejantes previamente adquiridas, se forman en los niveles más altos de la jerarquía cortical, en las áreas asociativas más elevadas de los lóbulos parietal y temporal. En estos niveles, memoria y conocimiento se aúnan para formar un sustrato común. Paralelamente con el desarrollo de la jerarquía de memorias y cognitos perceptivos en la corteza posterior o posrolándica (detrás de la fisura de Rolando), el individuo desarrolla su jerarquía de memorias y cognitos ejecutivos en la corteza frontal. Las redes neuronales que los representan se forman de acuerdo con los mismos principios de modulación sináptica—inclusive el de convergencia sináptica simultánea— que gobierna la formación de redes perceptivas. La figura 3 ilustra de modo esquemático la disposición de las dos jerarquías de redes cognitivas, perceptiva y ejecutiva, en cerebro posterior y anterior, respectivamente.

A cada nivel, las dos jerarquías están entrelazadas recíprocamente, anatómica y funcionalmente, por medio de largas fibras recíprocas entre ambos grandes sectores de la corteza, posterior-perceptiva y frontal-eje-

«En la raíz estructural y dinámica de redes están las transacciones electroquímicas de los contactos entre neuronas y su capacidad, como decía Cajal, de "organizar relaciones absolutamente nuevas entre neuronas primitivamente inconexas".»

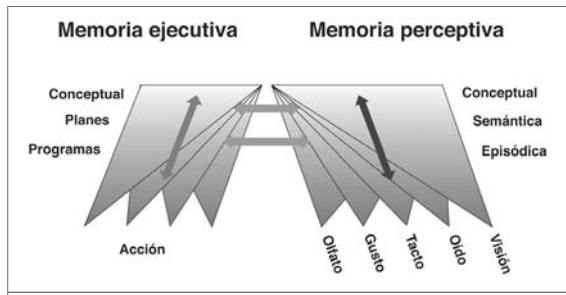


Figura 3. Esquema de la organización jerárquica de las redes de memoria en la corteza posterior (memoria perceptiva) y frontal (memoria ejecutiva). Las redes se establecen de abajo a arriba, desde las áreas sensoriales y motoras primarias, siguiendo gradientes evolutivos, ontogenéticos y conectivos, hacia las áreas asociativas. Las redes se ensanchan en superficie cortical a medida que aumentan la complejidad y abstracción de la memoria o conocimiento que albergan.

cutiva. Estos enlaces cumplen al menos dos propósitos. El primero es proporcionar ligazón estructural a cada nivel entre las redes de memoria perceptivas y las ejecutivas, en parte para formar representaciones de acciones asociadas con percepciones –a nivel más bajo, el de las memorias sensoriales-motoras–. El segundo propósito, funcional, es engarzar las redes perceptivas con las ejecutivas en el ciclo *percepción-acción*, un principio dinámico fundamental para todas las actividades seriales novedosas y deliberadas del individuo en los ámbitos del comportamiento, el razonamiento y el lenguaje. Voy a tratar brevemente de ello.

Imaginemos una serie de actos hacia un determinado objetivo, ordenados en el tiempo con ayuda de la representación o memoria de cada acto y sus consecuencias, así como con la guía sensorial de los cambios que cada acto causa en el medio ambiente. Si la serie es rutinaria y los actos bien ensayados, es decir, si se trata de un hábito, se alcanzará el objetivo por coordinación de los actos en cadena y de modo casi reflejo a niveles relativamente bajos del sistema nervioso –y del ciclo percepción-acción–. Por otra parte, si la serie y el objetivo son novedosos y contienen incertidumbres o ambigüedades, entonces para lograr el objetivo tienen que entrar en función los niveles corticales del ciclo percepción-acción (fig. 4). El ciclo puede iniciarse en cualquiera de

sus partes: un estímulo externo, un cambio humoral del medio interno, la aparición de un objetivo atractivo, un acto de razonamiento, una expresión del interlocutor, etc. Cualquiera de estos incentivos conduce al análisis de información percibida, ahora o en el pasado, a través de redes perceptivas del córtex posterior. El producto de este análisis informa en el sector ejecutivo, a saber, en la corteza frontal, del primer acto consiguiente hacia el objetivo. Redes ejecutivas, actualizadas por aquella información, integrarán aquel acto, el cual a su vez producirá cambios en el medio interno o externo, los cuales provocarán un nuevo análisis perceptivo y un nuevo acto consiguiente. Y así seguirá el ciclo funcionando hasta que el organismo alcance su objetivo, bien sea éste, por ejemplo, la gratificación biológica, la conclusión del silogismo, el fin del discurso, la aprobación del interlocutor o la clemencia del juez.

Cuando en el curso de aquella estructura de acción hay alguna discontinuidad temporal que obliga al orga-

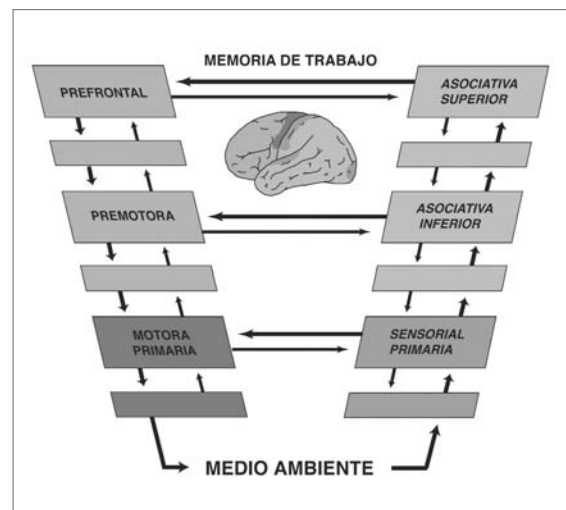


Figura 4. Niveles corticales del ciclo percepción-acción. Redes cognitivas perceptivas y ejecutivas están recíprocamente conectadas a todos los niveles. Las regiones corticales sin designación en el esquema representan regiones intermedias entre las que la tienen o bien subregiones de las mismas. Todas las flechas indican conexiones anatómicas bien verificadas en primates. El ciclo se cierra por abajo a través del medio ambiente, y por arriba –cuando hay discontinuidades temporales en la estructura de la acción– con la memoria de trabajo.

nismo a mantener información provisionalmente para completar la acción, entonces el ciclo percepción-acción recurre a la llamada *memoria de trabajo*. Memoria de trabajo es la retención temporal de información sensorial o de otro género a fin de solucionar un problema o lograr un objetivo en el próximo futuro (Baddeley, 1986). Ordinariamente, aunque es de vigencia actual e inmediata, esta información consiste en fragmentos de memoria a largo plazo que han sido activados y actualizados para uso en el presente. Esta función de la memoria de trabajo que, en cierto modo puede caracterizarse como el casar el pasado con el futuro, es una de las funciones en la cumbre del ciclo percepción-acción, función que depende de la dinámica entre la corteza prefrontal y las cortezas asociativas posteriores. La intervención de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo es uno de los temas de investigación más intensiva de nuestro laboratorio.

Aquí descubrimos las llamadas «células de memoria» en la corteza prefrontal (Fuster, 2003). Éstas son neuronas que sostienen una descarga elevada mientras el animal mantiene en memoria de trabajo un detalle de información sensorial para poder ejecutar con éxito (recompensa) un acto motor que depende de aquella información. Posteriormente se encontraron células de memoria en el área de la corteza perceptiva que analiza y mantiene en memoria a largo plazo información de la modalidad sensorial correspondiente. Estudios subsiguientes han demostrado que lo que mantiene la memoria de trabajo es la activación sostenida de una red cognitiva que contiene elementos representativos de ambas, memoria ejecutiva y memoria perceptiva. La red, por lo tanto, se extiende a ambos sectores, prefrontal y posterior, de la corteza cerebral. La red activa en memoria de trabajo representa no sólo el detalle sensorial esencial para la acción consecuente, sino también las asociaciones con otra información, sensorial y motora, que constituyen la estructura de memoria ejecutiva y perceptiva en la que el detalle está involucrado.

La memoria de trabajo, en definitiva, consiste en la activación sostenida de una red de memoria a largo plazo (cognitivo) actualizada por circunstancias presentes para una acción inminente. La activación se sostiene por medio de circuitos recurrentes, dentro de la red, entre

corteza asociativa posterior y corteza prefrontal. Estudios de resonancia magnética funcional en humanos ponen de manifiesto la activación conjunta de áreas posteriores y prefrontales durante la memoria de trabajo (fig. 5).

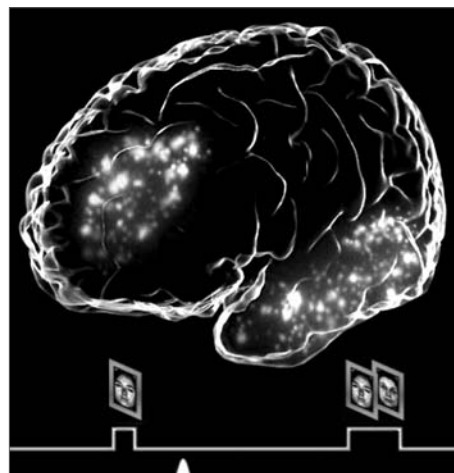


Figura 5. Memoria de trabajo visual: el sujeto, en una pantalla frente a sí, observa brevemente la imagen de una cara, la cual tiene que retener en memoria de trabajo durante 20 segundos. Transcurrido este período de demora, se le presentan al sujeto dos caras, y tiene que elegir la que retuvo. El moteado en blanco marca las regiones corticales activadas de modo sostenido y reverberante durante el período de demora. (La extensión de las áreas activadas es sólo una aproximación gráfica grosera deducida por metaanálisis de los resultados de numerosos estudios de registro neuronal en el primate y de resonancia magnética en el humano durante pruebas de memoria de trabajo visual.)

Los estudios en primates y en el ser humano de los últimos 30 años, entre ellos notablemente los estudios sobre memoria de trabajo, nos han obligado a modificar profundamente nuestras ideas acerca del sustrato cerebral de la mente. Nuestra ciencia está experimentando un auténtico «cambio de paradigma» (Kuhn, 1996). En épocas anteriores, debido a la influencia «localizacionista» de ciertos datos de la neurología clínica y la experimentación animal, la neurociencia cognitiva se entregó casi por completo a la visión modular de las funciones de la corteza cerebral. Siguiendo normas aristotélicas, durante muchos

años se han venido forzando los datos clínicos y experimentales dentro de la concepción artificiosa de modularidad cortical: cada función cognitiva –atención, percepción, memoria, e incluso inteligencia y lenguaje– tiene su dominio cortical, un área o áreas dedicadas específicamente a aquella función. La memoria sería un archivador gigante de módulos corticales dedicados en exclusividad a los distintos tipos y contenidos de memoria.

Hoy las cosas se empiezan a ver de modo claramente distinto. El modelo modular de la corteza está siendo sustituido por el modelo en redes. Este último se basa en los siguientes principios: (1) la información cognitiva está representada en amplias, solapadas e interactivas redes de la corteza cerebral asociativa; (2) tales redes se forman a partir de una matriz de módulos sensoriales y motores, en corteza primaria, a los que las redes per-

manecen conectadas; (3) el código de la cognición es un código relacional, basado en la conectividad entre ensamblajes neuronales circunscritas; (4) la diversidad y especificidad del código derivan de la capacidad de combinación casi infinita entre aquellas ensamblajes; (5) una neurona cortical puede formar parte de muchas redes, y por lo tanto de muchas memorias, percepciones y conocimientos; (6) una red puede servir varias funciones cognitivas; y (7) las funciones cognitivas consisten en interacciones neuronales dentro de, y entre, las redes cognitivas de la corteza cerebral. En la raíz estructural y dinámica de todas estas redes están las transacciones electroquímicas de los contactos entre neuronas y su capacidad, como decía Cajal, de «organizar relaciones absolutamente nuevas entre neuronas primitivamente inconexas».

Bibliografía

BADDELEY, A.: *Working Memory*. Clarendon Press, Oxford, 1986.

RAMÓN Y CAJAL, S.: *Recuerdos de mi Vida*. Pueyo, Madrid, 1923.

FUSTER, J.M.: *Cortex and Mind: Unifying Cognition*. Oxford University Press, Nueva York, 2003.

HAYEK, F.A.: *The Sensory Order*. University of Chicago Press, Chicago, 1952.

HEBB, D.O.: *The Organization of Behavior*. John Wiley & Sons, Nueva York, 1949.

KUHN, T.S.: *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press, Chicago, 1996.