

## CONFERENCIAS CÉLEBRES

Continuamos esta sección de la revista, dedicada a Conferencias célebres impartidas en la Universidad Autónoma de Madrid a lo largo de su historia, bien como Lecciones inaugurales de curso académico, o bien impartidas en su investidura por Doctores Honoris Causa nombrados por esta universidad. Se trata por tanto de conferencias con importantes contenidos relacionados con la ciencia y el progreso del conocimiento, e impartidas por personalidades ilustres del mundo académico, científico o social.

En esta ocasión publicamos el Discurso de Investidura como Doctor Honoris Causa de la Universidad Autónoma de Madrid en 2009, del **Dr. Joaquín M. Fuster**, Doctor y Profesor de Psiquiatría en la Escuela de Medicina de la UCLA.

## DISCURSO DE INVESTIDURA COMO *DOCTOR HONORIS CAUSA* POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

de

**Joaquín M. Fuster**

*Doctor en Medicina y Profesor de Psiquiatría. Escuela de Medicina de la UCLA*

## LA NEUROCIENCIA COGNITIVA

*Magnífico y Excelentísimo Señor Rector  
Excmos. Miembros del Claustro  
Señoras y Señores*

La neurociencia cognitiva, a saber, la neurociencia del conocimiento es una ciencia relativamente nueva. Nació en el siglo XIX a partir del estudio de los efectos adversos producidos por lesiones del cerebro sobre funciones cognitivas como son el lenguaje y la memoria. Desde entonces esta ciencia ha seguido nutriéndose de observaciones clínicas y experimentales de las secuelas cognitivas de lesión cerebral en sujetos humanos y en animales. Esta metodología casi totalmente inductiva, con métodos groseros y escasamente fiables, llevó a mucha gente durante muchos años a visiones fenológicas de la corteza cerebral, es decir, a una serie de supuestos mapas, o mejor dicho, casilleros de aquellas funciones y sus contenidos localizados en distintas áreas de la corteza, bien sea la corteza filogenéticamente antigua, como el hipocampo, o bien sea la corteza nueva, externa, del cerebro.

Ahora, en el umbral del siglo XXI estamos aprendiendo, cada día con mayor certeza, que las cosas no van de aquella manera. Esto se debe al enorme progreso empírico de los últimos años con tres metodologías neurocientíficas. La primera es la morfología fina de la corteza, la cual venimos cultivando con toda clase de métodos de tinción y transporte histoquímico desde que Cajal le dio el primer impulso. La segunda es la electrofisiología del cerebro en el primate despierto y activo, asistida por los últimos métodos de análisis computacional. La tercera es la tecnología de imagen cerebral con resonancia magnética funcional en el sujeto humano. Gracias a los avances en estas tres metodologías, estamos

rápidamente dejando atrás los modelos modulares y remplazándolos con un paradigma nuevo, un paradigma que supone un giro copernicano en la manera de concebir la corteza cognitiva.

En el nuevo paradigma el módulo se ha convertido en retículo y la red en un agregado de retículos. La memoria y el contenido del conocimiento se han convertido en un código relacional, un código de relaciones entre asambleas neuronales, un código que refleja y a la vez sustenta el código asociativo de la memoria y del conocimiento. Efectivamente, ambos, memoria y conocimiento, conviene apuntar, se definen psicológicamente por asociaciones adquiridas a través de la experiencia entre muchísimos elementos de percepción y de recuerdo. El presunto módulo o retículo que define una cualidad de conocimiento o memoria es un caso particular de la red, tanto en términos estructurales como en términos funcionales. Muchos de ustedes en esta audiencia habrán ya adivinado que en neurociencia cognitiva estamos experimentando un cambio fundamental de paradigma muy semejante al que los físicos experimentaron con la transición de la física newtoniana a la física cuántica. Curiosamente, ambos cambios de paradigma se basan en conceptos de relatividad. Pero de momento dejemos aparte esta analogía ya que en las dos ciencias la relatividad tiene lugar en escalas y órdenes de probabilidad infinitamente distintos.

De todos modos, como en física, el cambio se inició a nivel teórico. Pues en neurociencia, como en todas las ciencias, la teoría suele preceder a los hechos. "Sin una teoría, los hechos quedan callados". Quien pronunció estas sabias palabras fue Friedrich von Hayek, un Nobel de Economía, quien en su juventud estudió psicología en Viena y escribió un pequeño tratado teórico, entonces profético, titulado "El Orden Sensorial". Veinticinco años más tarde lo publicaría la Universidad de Chicago, donde Hayek vino a ser profesor de economía. En él presenta lo que a mi modo de ver es el primer modelo de redes corticales de memoria y conocimiento. A decir verdad, su teoría se fundaba en algunos hechos empíricos, los datos que se conocían en la tercera década del siglo pasado acerca de la anatomía y fisiología de la corteza, que no eran demasiados, y además, en los conceptos de psicología de la Gestalt y de la teoría de sistemas-teoría que más tarde él aplicaría con extraordinario éxito a la economía. Lo más asombroso de la perspectiva neurobiológica de Hayek es su clarividencia profética. Mucho antes de que se conociese la exquisita riqueza de las conexiones corticales, la potenciación de sinapsis con la experiencia, la versatilidad y plasticidad funcional de las neuronas corticales, las "células de la memoria" y las "neuronas espejo", Hayek propone de modo convincente, lo que, según él, podría o tendría que ser así: un sistema inmenso de redes neuronales (él las llama "mapas," aunque estos no tendrían absolutamente nada que ver con los mapas citoarquitectónicos), cada red representando una memoria o un objeto de conocimiento, distribuidas a todo lo ancho de la corteza, formadas todas ellas por asociaciones mediante la experiencia y el aprendizaje.

Con lo que se sabía en su tiempo, Hayek no podía ofrecer un modelo completo de la organización del conocimiento y la memoria en el cerebro. Lo que sí ofreció son los principios del desarrollo, estructura y función de esta organización. Sin que la neurociencia actual le haya concedido el reconocimiento que merece, son justamente estos principios los que la neurociencia cognitiva contemporánea ahora descubre, sostiene y sustancia cada día más, superando los conceptos acuñados sólo en base a la metodología de las lesiones.

Veamos brevemente cuales son los principios del paradigma emergente, y cómo estos principios lo distinguen de los modelos modulares más al uso. Aquí es útil contrastarlos. En cualquier modelo modular, como decía, las funciones cognitivas están localizadas en regiones definidas de la corteza, cada región dedicada a una función distinta (memoria, atención, percepción, lenguaje, inteligencia). Las memorias, así como el conocimiento, también están localizados en regiones corticales definidas, cada región dedicada a un tipo especial o sistema de memoria (memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, memoria semántica, visual, espacial, emocional, memoria de episodios, de nombres, de caras, etc.).

A diferencia de los modelos modulares y de otros modelos teóricos en redes, el nuevo paradigma postula lo siguiente: 1. Memoria y conocimiento están representados en redes corticales (*cógnitos*)

ampliamente distribuidas, solapadas e interactivas. 2. Las funciones cognitivas -percepción, atención, memoria, lenguaje e inteligencia- se basan en transacciones neuronales entre, y dentro de, estas redes cognitivas o cógnitos. 3. El desarrollo, estructura y dinámica de la cognición dependen pues de la formación, estructura y dinámica de los cógnitos en la corteza cerebral. 4. Una neurona o asamblea neuronal, prácticamente en cualquier parte de la corteza, puede formar parte de muchas redes y, por lo tanto, de muchas memorias u objetos de conocimiento.

En esta lección voy a tratar de las redes de memoria y conocimientos ejecutivos, es decir, de las redes "del hacer", en las cuales se codifican las acciones complejas del organismo en los terrenos de la conducta, el razonamiento y el lenguaje. Voy a tratar sobre todo de la llamada corteza prefrontal, la corteza asociativa del lóbulo frontal, la cual almacena en sus redes los complejos esquemas de acción pasada, presente, y futura; sí, digo *futura* porque efectivamente almacena también la "memoria del futuro", la de los planes y de las reglas para llevar a cabo aquellos planes. Con razón se ha dicho que la corteza prefrontal inventa el futuro y se encarga de hacerlo presente, lo cual es probablemente característica prominente si no exclusiva del género humano, donde la corteza prefrontal adquiere máximas dimensiones.

Pero antes de tratar de las funciones cognitivas de la corteza frontal, nos conviene situar esta corteza en el esquema de la corteza en general. Esto es importante por tres motivos. Uno es el hecho de que los principios de formación de redes de memoria son los mismos en todas las zonas de la corteza. Otro es el hecho de que las redes ejecutivas con base prefrontal se extienden hacia atrás en regiones postrolándicas, de corteza posterior. Por último está el hecho de que la corteza prefrontal no hace nada por sí sola, sino que funciona en estrecha cooperación con otras áreas corticales, así como con los núcleos del tálamo y de la base del cerebro.

Los que yo llamo *cógnitos* o redes de memoria y conocimiento se forman mediante conexiones entre células, a saber, a través de sinapsis. Uno de los primeros en postular la teoría sináptica de la memoria fue Cajal, a fines de mil ochocientos. Y curiosamente, lo hizo hablando de memoria ejecutiva. En su maravilloso libro "Recuerdos de mi Vida" se refiere a lo que él había dicho al respecto en 1894, en una reunión de neurólogos en Roma: "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 aun de organizar relaciones absolutamente nuevas entre neuronas primitivamente inconexas." (CAJAL, en *Recuerdos de mi Vida*, Pueyo, Madrid, 1923). Aquí conviene mencionar otro concepto fundamental enunciado por un contemporáneo de Cajal, el famoso neurólogo inglés Hughlings Jackson, un concepto que la gente parece haber olvidado: Las áreas frontales que representan una acción o una serie de acciones son las mismas que las coordinan.

Pasaría medio siglo antes de que la teoría sináptica de la memoria, la base del paradigma en redes, entrase en la neurociencia cognitiva. A nivel teórico lo hizo gracias a Hayek y Hebb alrededor de 1950. A nivel empírico, lo hizo en manos de neurocientíficos trabajando con invertebrados, como Kandel, y en el córtex primitivo del hipocampo. Veamos rápidamente cómo se pasa de la sinapsis a la red, comenzando con el principio fundamental de la convergencia presináptica simultánea. Dos estímulos que llegan simultáneamente a una célula producirán cambios sinápticos en la membrana de la célula reforzando la transmisión sináptica, de tal manera que, posteriormente, uno solo de los estímulos bastará para excitar la célula y provocar en la red las consecuencias de los dos estímulos, inclusive el ausente. Entre estas consecuencias está el dintel de activación de las neuronas más altas en el sistema, las cuales codifican las cualidades comunes de los dos estímulos. Estos procesos pueden ilustrarse gráficamente.

Siguiendo estas básicas directrices a lo largo de conexiones preexistentes en niveles progresivamente más altos de la jerarquía de cortezas, desde las cortezas sensoriales y motrices primarias que nos conectan con el mundo que nos rodea, hacia las cortezas asociativas posteriores y frontales, se van formando las redes de la memoria que representan ese mundo y nuestras acciones sobre el mismo. En nuestra vida cotidiana, con la llegada de nuevas memorias, todo esto se produce por autoorganización

y autorregulación, abriéndose esas memorias camino por sí mismas en la corteza y formando en ella sus redes simplemente con el uso de esos caminos, un poco como dice el poeta.

Hoy día sabemos que para que todo esto ocurra en la corteza se necesitan ciertas estructuras importantísimas del interior del cerebro, en lo que llamamos "sistema límbico"; sobre todo, entre estas estructuras está el hipocampo, el cual es parte de la vetusta corteza límbica. También está la amígdala, cuyos núcleos seguramente aportan a las redes de memoria las influencias emocionales, las cuales tan importantes son para formar y avivar la memoria. No conocemos todavía con certeza los mecanismos de las funciones de estas estructuras límbicas en la formación y consolidación de memoria en la corteza nueva. Lo que sí sabemos es que la formación de redes de memoria en esta corteza nueva sigue tres directrices o gradientes: (a) Evolución; (b) Maduración; y (c) Conectividad.

A medida que las adquirimos en nuestra vida cotidiana, esas memorias u objetos de conocimiento se van depositando en los niveles que les corresponde según su grado de abstracción: las redes sensoriales y motoras, más concretas, en los niveles más bajos, en cortezas primarias, y las más abstractas en las cortezas asociativas de la percepción y de la acción; esta última, la acción, en la corteza prefrontal.

Todo lo que he dicho hasta ahora con respecto a la formación de la memoria y la organización de sus redes es para recalcar entre otras cosas dos hechos en torno a la corteza prefrontal: Primero, que la idea de un "ejecutivo supremo" en el cerebro tomando decisiones y dando órdenes es un mito colosal. Segundo, que, por el contrario, las redes de memoria ejecutiva están íntimamente engarzadas con las redes de memoria perceptiva, y que ambas forman un enorme conjunto dinámico de redes cognitivas involucradas en la organización temporal de las acciones, la cual es la función principal de la corteza prefrontal en los terrenos de la conducta, el razonamiento y el lenguaje. A su servicio están una serie de funciones cognitivas ejecutivas. Entre estas, las más importantes son: la atención ejecutiva, la toma de decisiones, la memoria de trabajo, la preparación anticipatoria, y el control de interferencia.

En la conducta, el razonamiento y el lenguaje, la organización de las acciones es el producto de la dinámica circular entre las cortezas de memoria perceptiva y las de memoria ejecutiva a través del medio ambiente y del medio interno. Esta dinámica no es más que la elevación evolutiva, a la corteza, de un principio biológico fundamental que funciona a todos los niveles del sistema nervioso central en sus relaciones con el medio en el que vive: el ciclo percepción-acción. Vamos a trazarlo desde abajo tal como hizo su descubridor, el biólogo Uexküll, a principios del siglo pasado.

En las especies inferiores, como la anémona marina, el sistema nervioso es esencialmente reactivo. Los estímulos llegan del exterior y el organismo responde a ellos por medio de reflejos innatos. En animales superiores, sin embargo, algo nuevo aparece en el sistema nervioso, lo cual es fundamental para el auto-control del organismo: aparecen conexiones innatas entre los sistemas motores y los sensoriales, es decir conexiones para transmitir información de sistemas motores a sistemas sensoriales por retroalimentación, o "feedback". Estas conexiones le permiten al organismo monitorizar la acción y preparar nueva acción. Le permiten también implementar una de las funciones ejecutivas más importantes: la memoria de trabajo. Todo ello constituye el almacén anatómico y fisiológico del ciclo percepción-acción. Se ha demostrado la existencia de este ciclo, con sus servo-mecanismos, a todos los niveles del sistema nervioso central, desde la médula espinal hasta la corteza.

En el curso de la conducta dirigida a un objetivo, el ciclo percepción-acción actúa a todos los niveles de la jerarquía nerviosa, enlazando de modo circular y a través del medio ambiente, los sistemas sensoriales y motores. A nivel de la corteza cerebral, el ciclo recluta las redes cognitivas de ambas, la jerarquía perceptiva y la ejecutiva. A todos los niveles hay retroalimentación (feedback) del sector ejecutivo al sector perceptivo. Estímulos del medio ambiente son procesados a lo largo de la jerarquía perceptiva y de allí acciones motoras son organizadas y ejecutadas a lo largo de la jerarquía ejecutiva, lo cual genera nuevos cambios ambientales, los cuales a su vez producen nuevas sensaciones, y así sucesivamente hasta que el organismo alcanza su meta. En el caso del lenguaje dialogado, naturalmente, el medio ambiente incluye al interlocutor. El procesamiento de la información nerviosa se realiza a la

vez en serie y en paralelo a través de redes cognitivas extraordinariamente complejas pero organizadas *grosso modo* como he descrito.

Un importante detalle añade complejidad al ciclo: casi todas las redes de entrada, como las de salida, son heterárquicas, combinando elementos a varios niveles de las jerarquías; por ejemplo, elementos semánticos mezclados con elementos episódicos, elementos motores con elementos de planificación. Otro importante detalle es que el ciclo, a nivel cortical, se sostiene a base de ingresos y egresos que lo unen con estructuras subcorticales. Entre estas están el tálamo, la amígdala, el hipocampo, el tronco cerebral y el hipotálamo. Las aferencias de estas estructuras a la corteza frontal sin duda aportan influencias del mundo interno, de los instintos y de las emociones. Además, la corteza posterior contribuye a la corteza frontal las aferencias de la corteza posterior, perceptiva; esas aferencias aportan influencias de las redes de memoria perceptiva. Entre ellas están sin duda las redes de representación de información semántica de alto nivel, como son los principios de conducta ética y social, sin los cuales, como decía Constant, la libertad es inconcebible.

Por otra parte, están las eferentes del lóbulo frontal que cierran el ciclo con egresos de información sobre la corteza cognitiva posterior y sobre estructuras subcorticales motoras encargadas de ejecutar las acciones constituyentes de los programas y estructuras de conducta desplegadas en el tiempo con dirección a un objetivo.

Las conductas rutinarias, automáticas y bien aprendidas no requieren la intervención de la corteza. Pueden llevarse a cabo a niveles subcorticales. Sin embargo, cuando la conducta encuentra obstáculos, sobre todo inesperados, como son la ambigüedad y la demora forzada, entonces la corteza entra en juego, y sobre todo una función ejecutiva en la que ambas cortezas, perceptiva y prefrontal, participan en tándem: la memoria operativa o de trabajo.

*Memoria de trabajo* es la retención de información para ejecutar una acción en el futuro próximo con objeto de resolver un problema o alcanzar una meta. Esta información es única en el contexto presente, pero inseparable de un contexto pasado y por lo tanto de memoria a largo plazo: es en realidad memoria a largo plazo puesta al día para uso inminente. La memoria de trabajo y la memoria a largo plazo comparten la misma estructura cortical. Mejor dicho, la estructura de la primera forma parte de la estructura de la segunda.

Hace casi 40 años se descubrieron en mi laboratorio las llamadas "células de la memoria" en monos realizando una tarea de memoria de trabajo. Estas células son neuronas de la corteza que muestran alta frecuencia de descarga durante la retención provisional de un estímulo sensorial en memoria de trabajo. Subsiguientemente, se descubrieron "células de la memoria" en numerosas partes de la corteza. Luego se descubrió que, si bien tales células parecían estar esparcidas por numerosas áreas corticales, lo estaban con mayor concentración, y descargaban con mayor frecuencia, en una zona cercana al área primaria específica según fuera la modalidad sensorial del estímulo en memoria provisional: visión, audición, o tacto. De todos modos, cualquiera sea la modalidad sensorial se activaban células en amplias zonas de corteza prefrontal, parietal y temporal. La única especificidad que se adivinaba tenía que ver con la modalidad sensorial del estímulo en la memoria.

Esta amplia distribución cortical de las células activadas en la memoria de trabajo nos afianzó en la idea de que, efectivamente, lo que se estaba activando en la memoria de trabajo eran redes corticales muy amplias de memoria a largo plazo, *ad hoc* y puestas al día, para la retención provisional de aquella memoria. Es más, lo que se hizo cada vez más evidente es que la topografía de las regiones corticales que se activaban en la memoria de trabajo correspondía a la topografía de las amplias redes que representaban todos los elementos asociados, sensoriales y motores, de la tarea de memoria que el animal estaba ejecutando, inclusive naturalmente el estímulo sensorial de turno. Por esto yo me dediqué durante un tiempo a promocionar la designación de "memoria activa" para caracterizar lo que la gente, siguiendo a Baddeley, llamaba "memoria de trabajo". Confieso haber perdido esta batalla semántica. De todos modos la nomenclatura no altera los hechos neurocientíficos.

En definitiva, las redes que se activan en memoria de trabajo abarcan amplias regiones de la corteza posterior y prefrontal, posiblemente reverberando en los circuitos recurrentes que las unen. Experimentos en los que se usó la desactivación criogénica reversible de áreas corticales combinada con el registro celular durante la tarea de memoria de trabajo, añadieron credibilidad a la idea, postulada en varios modelos computacionales, de que la memoria de trabajo se mantiene por reverberación recurrente dentro de redes cognitivas y entre áreas. Más todavía en la dirección de nuestras ideas, esta reverberación entre áreas perceptivas y ejecutivas de la corteza parece estar ahí para unir el pasado sensorial reciente con el futuro ejecutivo inminente en lo alto del ciclo percepción-acción.

Voy a terminar con un intento de retratar en film esta dinámica del ciclo percepción-acción y de la memoria de trabajo en el cerebro humano. Lo haré por medio de un meta-análisis gráfico de una docena de estudios publicados de alta calidad, todos ellos realizados con técnica de imagen funcional utilizando tareas de memoria de trabajo en el sujeto humano. Algunos de estos estudios (los marcados con asterisco) consisten a su vez en el meta-análisis de otros muchos estudios. Como sea que, por razones técnicas, la mayoría de ellos no tienen escalas temporales exactas o fiables, nos hemos permitido la licencia, confieso un tanto atrevida, de extrapolar al sujeto humano el curso temporal de reacciones celulares en la corteza del mono en memoria de trabajo visual, espacial o auditiva. De todos modos, varios de los autores citados, habiendo visto estos films, me han indicado personalmente que estos concuerdan bien con sus datos.

## CONCLUSIONES DE LA LECCIÓN

1. El código cognitivo es un código relacional: las memorias son *redes* de conexiones asociativas (*cógnitos*) formadas en vida cotidiana por coincidencia temporal entre ensamblajes neuronales.
2. Las redes de memoria perceptiva se auto-organizan *jerárquicamente* en corteza posterior; las de memoria ejecutiva en corteza frontal.
3. La corteza prefrontal, en la cima del *ciclo percepción- acción*, ejerce su función de integración temporal de la conducta, el lenguaje y el razonamiento mediante la memoria de trabajo.
4. La memoria de trabajo se sostiene por medio de actividad *recurrente* entre redes o *cógnitos* prefrontales y los de las áreas asociativas posteriores.