

En busca de la memoria

Del mismo autor

Neurociencia y conducta, Madrid, 1996 (en colaboración con James H. Schwartz y Thomas M. Jessell)

Principios de neurociencia, Madrid, 2001

Psychiatry, psicoanálisis, and the new biology of mind, Arlington, Virginia, 2005

Principles of neural science (en colaboración con James H. Schwartz y Thomas M. Jessell), Nueva York, 2000

Memory: From mind to molecules (en colaboración con Larry Squire), Nueva York, 2000

Essentials of neural science and behavior (en colaboración con James H. Schwartz y Thomas M. Jessell), Nueva York, 1996

Behavioral biology of Aplysia, Nueva York, 1979

La bibliografía completa de los artículos científicos de Eric R. Kandel, con el correspondiente resumen de cada trabajo, está disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Search&db=PubMed&term=Kandel+ER>

Eric R. Kandel

En busca de la memoria

Nacimiento de una nueva ciencia
de la mente

Galardonado con el Premio Nobel de Medicina

Traducido por Elena Marengo

Kandel, Eric R.

En busca de la memoria : nacimiento de una nueva ciencia de la mente - la ed. - Buenos Aires : Katz, 2007.
400 p. ; 23x15 cm.

Traducido por: Elena Marengo

ISBN 978-987-1283-40-8

1. Inteligencia. 2. Memoria. I. Elena Marengo, trad. II.
Título
CDD 153

Primera edición, 2007

© Katz Editores
Sinclair 2949, 5º B
1425, Buenos Aires
www.katzeditores.com

Título de la edición original: *In search of memory.*
The emergence of a new science of mind

© Copyright © 2006 by Eric R. Kandel
All Rights Reserved

ISBN: 978-987-1283-40-8 (rústica)
ISBN: 978-84-935432-8-0 (tapa dura)

El contenido intelectual de esta obra se encuentra protegido por diversas leyes y tratados internacionales que prohíben la reproducción íntegra o extractada, realizada por cualquier procedimiento, que no cuente con la autorización expresa del editor.

Diseño de colección: tholön kunst
Impreso por Latingráfica S. R. L.
Impreso en la Argentina

Hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Índice

9	Agradecimientos
13	Prefacio
19	UNO
21	1. La memoria individual y la biología del almacenamiento de los recuerdos
31	2. Infancia en Viena
53	3. Formación en los Estados Unidos
73	DOS
75	4. Una célula por vez
97	5. Habla la célula nerviosa
115	6. Conversaciones entre células nerviosas
129	7. Sistemas neuronales simples y complejos
143	8. A distintos tipos de memoria, distintas regiones cerebrales
163	9. En busca de un sistema ideal para estudiar la memoria
179	10. Análogos neurales del aprendizaje
195	TRES
197	11. Reforzamiento de las conexiones sinápticas
215	12. Un centro para el estudio de la neurobiología y el comportamiento
223	13. El aprendizaje incluso puede modificar comportamientos simples

235	14. La experiencia modifica las sinapsis
247	15. Fundamentos biológicos de la individualidad
263	16. Papel de las moléculas en la memoria de corto plazo
283	17. Memoria de largo plazo
291	18. Los genes de la memoria
307	19. Diálogo entre los genes y las sinapsis
325	CUATRO
327	20. Retorno a la memoria compleja
335	21. En las sinapsis también residen los recuerdos más caros
345	22. Imagen cerebral del mundo externo
359	23. ¡Es necesario prestar atención!
371	CINCO
373	24. Una pildorita roja
391	25. De ratones, de hombres y de enfermedades mentales
411	26. Una nueva manera de tratar la enfermedad mental
423	27. La biología y el renacimiento del pensamiento psicoanalítico
437	28. La conciencia
453	SEIS
455	29. Hacia Viena vía Estocolmo
479	30. Aprendizaje a partir de la memoria: perspectivas
495	Glosario
511	Notas y fuentes
543	Índice analítico

Para Denise

Agradecimientos

A lo largo de toda mi carrera he tenido el privilegio de trabajar con muchos colaboradores, becarios y estudiantes talentosos y de aprender de ellos. He intentado reconocer sus aportes en los distintos capítulos de este libro. Más allá de los colaboradores individuales, mi trabajo científico se ha visto beneficiado por el ambiente de intercambio que existe en el Centro de Neurobiología y Comportamiento de la Facultad de Medicina y Cirugía de Columbia. Sería muy difícil hallar un ambiente más favorable para la maduración de un científico. En particular, me ha enriquecido enormemente la larga amistad con Richard Axel, Craig Bailey, Jane Dodd, Robert Hawkins, Michael Goldberg, Samuel Schacher, John Koester, Thomas Jessell, James H. Schwartz, Steven Siegelbaum y Gerald Fischbach, actual decano de la facultad. Debo agradecer también a John Koester su excelente actuación al frente del Centro de Neurobiología y Comportamiento.

He recibido apoyo para mis investigaciones por parte de Instituto Howard Hughes y del NIH. Tengo una deuda especial con el cuerpo directivo del Instituto Howard Hughes, integrado por Donald Frederickson, George Cahill, Purnell Chopin, Max Cowan, Donald Harter y, en épocas más recientes, por Tom Cech y Gerry Rubin. Su visión de futuro fomentó en los investigadores la disposición a los proyectos de investigación de largo plazo y el afán por abordar problemas arduos. Sin duda, la investigación sobre el aprendizaje y la memoria entra dentro de esta categoría.

Debo agradecer a la Fundación Sloan un subsidio que me permitió dedicar tiempo a este libro, y a mis agentes –John Brockman

y Katinka Matson— su ayuda para dar forma al proyecto y su orientación a lo largo del proceso de edición.

Son muchos los que han leído total o parcialmente versiones anteriores de este texto. El profesor Edward Timms, especialista en la historia moderna de Austria de la Universidad de Sussex, Inglaterra, y Dieter Kuhl, estudioso de la cultura vienesa, tuvieron la amabilidad de leer los capítulos 2 y 24 y hacerme comentarios sobre ellos. David Olds, psicoanalista de la academia y colega mío en Columbia, me hizo comentarios sobre los capítulos 3, 22 y 27. Varios otros colegas leyeron una versión o varias de todo el texto. Estoy especialmente agradecido a Tom Jessell, Jimmy Schwartz, Tom Carew, Jack Byrne, Yadin Dudai, Tamas Bartfei, Roger Nicoll, Sten Grillner, David Olds, Rod MacKinnon, Michael Bennett, Dominick Purpura, Dusan Bartsch, Robert Wurtz, Tony Movshon, Chris Miller, Anna Kris Wolfe, Marianne Godberger, Christof Koch y Bertil Hille por sus perspicaces comentarios. También fue muy útil para mí la lectura que hicieron de un borrador anterior varias personas que no son científicos profesionales: Connie Casey, Amy Bednick, June Bingham Birge, Natalie Lehman Haupt, Robert Kornfeld, Sandy Shalleck y Sarah Mack me señalaron algunas dificultades que planteaban ciertos pasajes técnicos.

Jane Nevins, jefa de redacción de la Fundación DAN, y Sibyl Golden leyeron versiones posteriores del manuscrito y me ayudaron a redactar algunos fragmentos más técnicos de manera más comprensible para el lector común. Howard Beckman, amigo de muchos años que ha preparado varias versiones de *Principios de neurociencia*, tuvo la generosidad de leer y comentar todo el texto. El extraordinario escritor científico Geoffrey Montgomery trabajó conmigo sobre varios capítulos con el fin de hacerlos más entretenidos. Sobre todo, es enorme mi deuda con Blair Burns Potter, mi excelente correctora, que leyó casi todas las versiones del texto y de las figuras y en cada caso mejoró su claridad y coherencia. Antes de empezar a escribir el libro, había oído hablar de su capacidad pero apenas la conocía. A lo largo de nuestro extenso intercambio por correo electrónico, he llegado a apreciarla como excelente amiga.

Tuve la suerte de contar con la colaboración gráfica de Maya Pines, amiga de muchos años y correctora del Instituto Médico Howard

Hughes, y de Sarah Mack, colega de Columbia y jefa del equipo que preparó los gráficos de *Principios de neurociencia*. Debo agradecer a Sarah y a Charles Lam, quien también participó del diseño gráfico y dio vida a lo que en un principio eran ideas bastante vagas. Además, quiero agradecer a mis asistentes de Columbia: a Aviva Olsavsky por su ayuda con el glosario y el texto; a Shoshana Vasheetz por su colaboración con el procesador de texto; a Seta Izmirly, Millie Pellan, Arielle Rodman, Brian Skorney y Heidi Smith por la corrección de las pruebas de galeras y a Maria Palileo por la organización permanente de las numerosas versiones del manuscrito.

Angela von der Lippe, quien estuvo a cargo del libro en la editorial Norton, me ayudó a reflexionar sobre algunas secciones y a reorganizarlas, mejorándolas en muchos aspectos. También debo agradecer la colaboración de sus colegas en la editorial, en particular la de Vanessa Levine-Smith, Winfrida Mbewe y Trent Duffy, corrector de estilo. Todos ellos hicieron generosos aportes para que el libro adquiriera su forma actual y todos merecen mi mayor gratitud.

Prefacio

La comprensión de la mente humana en términos biológicos se ha transformado en la tarea científica fundamental del siglo **xxi**. Queremos entender la biología de la percepción, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la conciencia, y también los límites del libre albedrío. Hace apenas unas décadas era inconcebible que los biólogos estuvieran en condiciones de analizar estos procesos mentales. Hasta mediados del siglo **xx**, era imposible contemplar con seriedad la posibilidad de que la mente, el conjunto de procesos más complejo del universo, pudiera revelar sus secretos más recónditos en el análisis biológico y, menos aun, en el nivel molecular.

Los espectaculares progresos de la biología en los últimos cincuenta años nos permiten plantearnos hoy esos interrogantes. En 1953, James Watson y Francis Crick descubrieron la estructura del ADN y, con ello, revolucionaron la biología y aportaron un marco intelectual para entender cómo la información contenida en los genes controla el funcionamiento de la célula. Se comprendió entonces cómo están regulados los genes, cómo producen las proteínas que determinan el funcionamiento de las células y cómo el desarrollo habilita y bloquea genes y proteínas para establecer el plan general de un organismo. Una vez producidos estos avances extraordinarios, la biología pasó a ocupar un lugar de privilegio en la constelación de las ciencias, junto con la física y la química.

Con conocimientos flamantes y una nueva confianza, los biólogos volvieron su atención a la meta más alta: la comprensión biológica de la mente humana, empresa en pleno desarrollo hoy aunque alguna vez fue tildada de precientífica. En realidad, cuando los

historiadores contemplan la travesía intelectual de los últimos dos decenios del siglo xx, subrayan probablemente con sorpresa que las iluminaciones más valiosas sobre la mente no surgieron de las disciplinas que tradicionalmente se ocupaban de ella –la filosofía, la psicología o el psicoanálisis– sino de su combinación con la biología del cerebro, síntesis que cobró impulso en los últimos años con los espectaculares avances producidos en la biología molecular. Ha surgido así una nueva ciencia de la mente que recurre a la poderosa biología molecular para estudiar los misterios de la vida que aún se nos ocultan.

Cinco principios son el fundamento de esta ciencia mixta. En primer lugar, no cabe separar la mente del cerebro. El cerebro es un órgano biológico complejo que tiene una enorme capacidad de cómputo y construye nuestras experiencias sensibles, regula nuestros pensamientos y emociones y controla nuestras acciones. No sólo se encarga del comportamiento motor relativamente simple que desarrollamos para correr o comer, sino de complejos actos que reputamos como la quintaesencia de lo humano: pensar, hablar y crear obras de arte. Desde esta perspectiva, la mente es un conjunto de operaciones que lleva a cabo el cerebro, así como caminar es un conjunto de operaciones que llevan a cabo las piernas, con la salvedad de que se trata de algo radicalmente más complejo.

En segundo lugar, en cada función mental –desde el reflejo más simple hasta las actividades creativas como el lenguaje, la música y el arte– intervienen circuitos neurales especializados de distintas regiones cerebrales. Por esa razón, es preferible hablar de la “biología mental” para referirnos al conjunto de operaciones mentales que llevan a cabo esos circuitos neurales especializados, en lugar de hablar de la “biología de la mente”, expresión que sugiere que todas las operaciones mentales se desenvuelven en un lugar preciso y entrañan un emplazamiento cerebral único.

En tercer lugar, todos esos circuitos están constituidos por las mismas unidades elementales de señalización, las células nerviosas. En cuarto lugar, los circuitos neurales utilizan moléculas específicas para transmitir señales en el interior de las células nerviosas y también entre dos células distintas. Por último, esas moléculas específicas que constituyen el sistema de señales se han conservado a lo

largo de millones de años de evolución. Algunas de ellas ya estaban presentes en las células de nuestros antepasados más remotos y pueden hallarse hoy en nuestros parientes más lejanos y primitivos desde el punto de vista evolutivo: los organismos unicelulares como las bacterias y las levaduras, y los organismos multicelulares simples como los gusanos, las moscas y los caracoles. Para organizar sus andanzas en su medio ambiente, estas criaturas utilizan las mismas moléculas que empleamos nosotros para gobernar nuestra vida cotidiana y adaptarnos al nuestro.

Así, la nueva ciencia de la mente no sólo nos ilumina sobre nuestro propio funcionamiento—cómo percibimos, aprendemos, recordamos, sentimos y actuamos— sino que, además, nos sitúa en perspectiva en el contexto de la evolución biológica. Nos permite comprender que la mente humana evolucionó a partir de las moléculas que utilizaban nuestros antepasados más humildes y que los mecanismos moleculares que regulan los diversos procesos biológicos también se aplican a nuestra vida mental.

En razón de las implicaciones que tiene la biología mental para el bienestar individual y social, el consenso general de la comunidad científica indica que en el siglo XXI esa disciplina ocupará un lugar de preeminencia similar al que la biología del gen tuvo en el siglo XX.

Además de abordar temas fundamentales que preocuparon al pensamiento occidental desde que Sócrates y Platón especularon sobre los procesos mentales, hace más de dos mil años, la nueva ciencia de la mente hace aportes prácticos para comprender temas que afectan nuestra vida cotidiana y enfrentarlos. La ciencia no es ya territorio exclusivo de los científicos: se ha convertido en una parte constitutiva de la vida y la cultura modernas. Casi a diario, los medios divulgan información técnica que el vulgo no puede comprender. La gente lee artículos sobre la pérdida de la memoria causada por el mal de Alzheimer y la que acarrea la edad avanzada e intenta entender, a menudo sin éxito, la diferencia entre las dos: una devastadora alteración progresiva y un proceso relativamente benigno. Se oye hablar de elementos que mejoran la cognición pero no se sabe a ciencia cierta qué se puede esperar de ellos. Se dice que los genes afectan el comportamiento y que su alteración causa enfermeda-

des mentales y perturbaciones neurológicas, pero no se explica cómo se producen esos fenómenos. Por último, la gente lee que las diferencias de aptitudes ligadas con el género influyen en la carrera de hombres y mujeres. ¿Implica esa afirmación que el cerebro del hombre y el de la mujer son diferentes? ¿Los hombres y las mujeres aprenden acaso de manera distinta?

En el curso de la vida, muchos de nosotros tendremos que tomar decisiones privadas y públicas que implican una comprensión biológica de la mente. Algunas de esas decisiones surgirán cuando intentemos comprender las variantes del comportamiento humano normal; otras tendrán que ver con perturbaciones mentales y neurológicas más graves. Comparto la opinión, corriente hoy en día en la comunidad científica, de que tenemos cierta responsabilidad en divulgar públicamente ese tipo de información.

Ya en los comienzos de mi carrera de investigador en neurología advertí que la gente que no tiene formación científica está tan ansiosa de aprender algo acerca de la nueva ciencia de la mente como nosotros, los especialistas, estamos impacientes por explicarla. Con ese espíritu, con uno de mis colegas de la Universidad de Columbia, James H. Schwartz, escribí un libro titulado *Principles of neural science*,* introducción al tema para los primeros años de la universidad y la carrera de medicina que ya va por la quinta edición. A raíz de la publicación de ese libro, me invitaron a dar charlas sobre la ciencia del cerebro ante un público no especializado. Después de hacerlo, quedé convencido de que los legos están dispuestos a hacer el esfuerzo necesario para comprender estos temas si los hombres de ciencia están dispuestos a tomarse el trabajo de explicarlos. Por consiguiente, he escrito este libro en calidad de introducción destinada al público que no tiene formación científica. Pretendo explicar con palabras simples cómo esta nueva ciencia de la mente nació de teorías y observaciones previas y se transformó en una ciencia experimental.

Otro hecho que me impulsó a escribir el libro fue la recepción en el otoño boreal de 2000 del Premio Nobel de Fisiología o Medicina,

* Hay traducción al español: *Principios de neurociencia*, Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 2001. [N. de la T.]

que se me otorgó por mis aportes al estudio del almacenamiento de la memoria en el cerebro. Se solicita de todos los laureados con el premio que escriban un ensayo autobiográfico y, cuando escribí el mío, percibí con mayor claridad que las raíces de mi interés por la memoria podían rastrearse en las experiencias de mi infancia en Viena. También comprendí vívidamente, con gran asombro y gratitud, que mis investigaciones me han permitido ser parte de un período histórico de la ciencia y de una extraordinaria comunidad internacional de biólogos. En el curso de mi trabajo, he llegado a conocer a algunos científicos descollantes que estuvieron en la primera línea de la revolución de la biología y la neurociencia y ejercieron gran influencia sobre mis investigaciones.

De modo que en este libro se entretajan dos historias. La primera es la historia intelectual de los extraordinarios adelantos producidos en el estudio de la mente en los últimos cincuenta años. La segunda es la historia de mi vida y de mi carrera científica a lo largo de esas décadas. Rememoro aquí mis primeras experiencias en Viena, que originaron mi deslumbramiento con la memoria, encauzado primero hacia la historia y el psicoanálisis, luego hacia la biología cerebral y por último hacia los procesos celulares y moleculares de la memoria. Por consiguiente, *En busca de la memoria* es una crónica de la confluencia entre mi empeño personal por comprender la memoria y uno de las empresas científicas más grandes: el esfuerzo por explicar la mente en términos de biología celular y molecular.

Uno

No nos gobierna el pasado literal, salvo, posiblemente, en un sentido biológico. Nos gobiernan las imágenes del pasado, que a menudo están estructuradas en alto grado y son muy selectivas, como los mitos. Las imágenes y las construcciones simbólicas del pasado están impresas en nuestra sensibilidad casi de la misma manera que la información genética. Cada era histórica nueva se contempla en la imagen y en la mitología activa de su pasado, como en un espejo.
George Steiner, *En el castillo de Barba Azul*

1

La memoria individual y la biología del almacenamiento de los recuerdos

Siempre me intrigó la memoria. Es increíble: recordamos a voluntad el primer día de clases en la escuela secundaria, la primera cita, el primer amor, y al hacerlo, no recobramos el mero suceso: también vuelven a nosotros el clima del momento, el panorama, los sonidos, los olores, el entorno social. Recordamos la hora, las conversaciones que se entablaron, la atmósfera emotiva en que todo transcurrió. Recordar el pasado es una manera de viajar en el tiempo; nos libera de los límites espaciales y temporales, y nos permite ir y venir sin ataduras recorriendo dimensiones muy diferentes.

Esa suerte de viaje mental me permite en este preciso instante interrumpir lo que estoy escribiendo aquí, en el escritorio de mi casa que da al río Hudson, y trasladarme al pasado, a sesenta y siete años atrás, atravesando el Océano Atlántico para llegar a Viena, Austria, ciudad en la que nací y en la que mis padres tenían una pequeña juguetería.

Es el 7 de noviembre de 1938, mi noveno cumpleaños. Mis padres acaban de darme un regalo que apetecí durante mucho tiempo: un auto de colección alimentado por baterías que obedece a un control remoto. Es un modelo hermoso de color azul brillante. Un cable largo conecta el motor con un volante mediante el cual controlo el movimiento del auto, su destino. Durante los dos días que siguen, llevo el auto por todos los rincones del pequeño departamento que ocupamos: la sala, la zona del comedor; lo hago circular entre las patas de la mesa a la que nos sentamos todas las noches mis padres, mi hermano mayor y yo para cenar; lo paseo por el dormitorio y lo hago volver manejando el volante con enorme placer y mayor confianza cada vez.

Pero mi alegría no dura mucho. Dos días más tarde, al atardecer, nos sobresaltan fuertes golpes en la puerta. Recuerdo el sonido de esos golpes hasta el día de hoy. Mi padre no ha vuelto todavía de la juguetería y es mi madre quien abre la puerta. Entran dos hombres que se identifican como miembros de la policía nazi y nos ordenan preparar algún equipaje y dejar la casa. Nos dan una dirección y nos dicen que debemos alojarnos allí hasta nuevo aviso. Mi madre y yo empacamos sólo una muda de ropa y artículos de higiene, pero mi hermano Ludwig tiene el buen sentido de llevarse consigo sus tesoros más queridos: la colección de estampillas y la de monedas.

Cargando esas pocas pertenencias, caminamos varias cuadras hasta la casa de una anciana pareja judía desconocida de posición más acomodada que la nuestra. Es un departamento grande y bien amoblado que me parece muy elegante. También me impresiona el dueño de casa porque para dormir se pone un camisón lleno de adornos –nada que ver con el pijama que usa mi padre–, se coloca un gorro de dormir y una guía sobre el labio superior para que el bigote mantenga su forma. Aunque hemos invadido su vida privada, nuestros obligados anfitriones son corteses y atentos. Pese a su buena situación económica, también se sienten asustados e inquietos ante los acontecimientos que nos llevaron a su casa. Mamá está incómoda porque piensa que abusa de su hospitalidad, plenamente consciente de que ellos pueden sentirse tan molestos con tres extraños en la casa como nosotros nos sentimos por estar allí. Durante los días que vivimos en ese arreglado departamento, me siento desconcertado y con miedo. Con todo, la mayor causa de angustia para todos nosotros no es el hecho de tener que vivir en casa de extraños sino mi padre: ha desaparecido y no sabemos dónde está.

Al cabo de varios días por fin nos dejan volver a casa. Pero el departamento que encontramos no es el que dejamos. Lo han saqueado y se han llevado todo lo que tenía algún valor: el abrigo de piel de mi madre, sus joyas, la vajilla de plata, los manteles de encaje, algunos trajes de mi padre y todos mis regalos de cumpleaños, incluso el hermoso y brillante auto azul de control remoto. Para nuestro gran alivio, empero, el 19 de noviembre, pocos días después de nuestro regreso a casa, mi padre vuelve. Nos cuenta que cayó en una

redada, junto con cientos de hombres judíos, y que los tuvieron encerrados en barracas del ejército. Consiguió que lo liberaran porque pudo probar que había sido soldado del ejército austro-húngaro, aliado de Alemania en la Primera Guerra Mundial.

Los recuerdos de esos días —mi creciente seguridad cuando guiaba el auto con el control remoto, los golpes en la puerta, la orden de que debíamos alojarnos en casa de extraños, el robo de nuestras pertenencias, la desaparición y posterior reaparición de mi padre— son los más nítidos de mi niñez. Más tarde, comprendí que esos sucesos coincidieron con la *Kristallnacht*, funesta noche en la que no sólo quedaron destrozadas las ventanas de la sinagoga y la tienda de mis padres, sino la vida entera de innumerables judíos en todo el mundo de habla alemana.

Mirando los acontecimientos desde ahora, puedo decir que tuvimos suerte. Nuestros sufrimientos fueron nimios comparados con los de millones de otros judíos que no tuvieron otra opción y se vieron obligados a quedarse en la Europa dominada por los nazis. Después de un año de humillaciones y temor, Ludwig —que en ese entonces tenía 14 años— y yo pudimos partir de Viena hacia los Estados Unidos para vivir con nuestros abuelos en Nueva York. Seis meses después llegaron nuestros padres. Aunque vivimos bajo el régimen nazi sólo durante un año, el desconcierto, la pobreza, la humillación y el temor que experimenté entonces transformaron ese año en un período decisivo para mi vida.

No es fácil descubrir las raíces infantiles y juveniles de los complejos intereses y las acciones propios de la vida adulta. Así y todo, no puedo dejar de vincular mi posterior interés en la mente —en el comportamiento de las personas, el carácter imprevisible de sus motivaciones y la persistencia de los recuerdos— con ese último año en Viena. Después del Holocausto, uno de los lemas de los judíos fue “no olvidar jamás”, exhortación a las futuras generaciones para que mantengan la vigilancia contra el antisemitismo, el racismo, el odio y las diversas actitudes mentales que allanaron el camino a las atrocidades cometidas por los nazis. Mi trabajo científico está dedicado a investigar los fundamentos biológicos de ese lema: los procesos cerebrales que nos permiten recordar.

Mis recuerdos de aquel año transcurrido en Viena se manifestaron mucho antes de que me interesara por la ciencia, cuando cursaba los primeros años de la universidad en los Estados Unidos. Tenía un interés insaciable por la historia contemporánea de Austria y Alemania, y quería ser historiador. Me empeñé en comprender el contexto político y cultural que había rodeado hechos tan catastróficos procurando entender cómo un pueblo amante del arte y la música podía cometer al poco tiempo los actos más crueles y feroces. Escribí varias monografías sobre la historia de Austria y Alemania, entre las cuales hubo una premiada que trataba sobre la reacción de los escritores alemanes ante el ascenso del nazismo.

Luego, cuando cursaba el último año del *college*, en el período lectivo 1951-1952, quedé deslumbrado por el psicoanálisis, disciplina que tiene el objetivo de levantar las distintas capas de la memoria y la experiencia del individuo a fin de comprender las raíces a menudo irracionales de los móviles, los pensamientos y el comportamiento de los seres humanos. En la década de 1950, la mayoría de los psicoanalistas que ejercían su profesión clínica eran además médicos y por esa razón decidí ingresar a la Facultad de Medicina. Allí me encontraron los vientos de la nueva revolución en la biología y supe que probablemente faltaba poco para que se revelaran los misterios fundamentales de los seres vivos.

No había pasado un año desde mi ingreso a la Facultad de Medicina en 1952, cuando se dilucidó la estructura del ADN. El funcionamiento genético y molecular de la célula se abría lentamente a la indagación científica. Con el tiempo, ese mismo tipo de investigaciones habrían de abarcar también el cerebro, que es el órgano más complejo del universo. Sólo entonces empecé a pensar en la posibilidad de estudiar los misterios del aprendizaje y la memoria desde el punto de vista biológico. ¿Cómo era que mi pasado en Viena había dejado huellas indelebles en las células nerviosas de mi cerebro? ¿Qué relación existía entre el complejo espacio tridimensional del departamento en el que jugaba con mi auto de colección y la representación interna en mi cerebro del mundo espacial que me rodeaba? ¿Cómo se grabaron por obra del terror en la materia molecular y celular de mi cerebro los golpes en la puerta de la casa de mis padres, de suerte que cincuenta años más tarde no han per-

dido su intensidad y puedo evocar esa experiencia vívidamente en su aspecto visual y emotivo? Son preguntas que eran inaccesibles hace una generación pero que hoy van revelando sus secretos a la nueva biología mental.

La revolución que cautivó mi imaginación cuando era estudiante transformó la biología, que, de ser una disciplina primordialmente descriptiva, se convirtió en una ciencia coherente, sólidamente anclada en la genética y la bioquímica. Antes de la aparición de la biología molecular, había tres ideas preponderantes en el campo biológico: la evolución darwiniana, según la cual los seres humanos y el resto de los animales son producto de una evolución a partir de antepasados más simples y muy distintos; los fundamentos genéticos de la herencia de los rasgos corporales y mentales, y la teoría de que la célula es la unidad fundamental de todos los seres vivos. La biología molecular permitió unir esas tres ideas estudiando la acción de los genes y las proteínas en una célula individual. Así, se reconoció que el gen es la unidad de la herencia, fuerza que impulsa el cambio evolutivo, y que los productos determinados por los genes –las proteínas– son los elementos de las funciones celulares. Mediante el análisis de los elementos fundamentales de los procesos de la vida, la biología molecular reveló lo que todas las formas vivas tienen en común. Puesto que afecta directamente nuestra vida cotidiana, la biología celular es una disciplina que convoca nuestro interés aun más que la mecánica cuántica y la cosmología, disciplinas científicas que también pasaron por una revolución radical en el siglo xx. Apunta al núcleo mismo de nuestra identidad, nos dice quiénes somos.

En los cincuenta años de mi carrera profesional, fue naciendo este nuevo campo de la biología mental. Los primeros pasos datan de la década de 1960, cuando se unieron la filosofía del espíritu, la psicología conductista (estudio del comportamiento simple en animales experimentales) y la psicología cognitiva (estudio de fenómenos mentales complejos en seres humanos) para dar origen a la psicología cognitiva moderna. Esta nueva disciplina procuraba hallar elementos comunes en los complejos procesos mentales de los animales, desde los ratones hasta los monos y los hombres. Se trataba de un enfoque que se amplió luego para abarcar también a inverte-

brados, como los caracoles, las abejas y las moscas. La psicología cognitiva moderna era rigurosa en el plano experimental y tenía un fundamento muy amplio. Investigaba una franja del comportamiento que iba desde los reflejos simples en los invertebrados hasta los procesos mentales superiores de los hombres, como la atención, la conciencia y el libre albedrío, preocupaciones tradicionales del psicoanálisis.

En la década de 1970, la psicología cognitiva, ciencia de la mente, se fusionó con la neurociencia, disciplina que estudiaba el cerebro, para formar la neurociencia cognitiva, rama de la ciencia que aportó a la moderna psicología cognitiva métodos biológicos para estudiar los procesos mentales. En la década de 1980, la neurociencia cognitiva cobró enorme impulso con las técnicas que permitían obtener imágenes del cerebro y que convertían en realidad el antiguo sueño de atisbar el interior del cerebro humano y observar la actividad de diversas regiones, mientras los sujetos llevaban a cabo funciones mentales superiores como percibir una imagen visual, pensar en una ruta en el espacio o iniciar una acción voluntaria. En estas técnicas se miden índices de la actividad cerebral: la tomografía por emisión de positrones (PET) mide el consumo de energía por parte del cerebro; la resonancia magnética nuclear mide el consumo de oxígeno. A principios de la década de 1980, la neurociencia cognitiva incorporó las técnicas de la biología molecular, lo que dio origen a una nueva ciencia de la mente —la biología molecular de la cognición— que nos ha permitido estudiar a escala molecular cómo pensamos, sentimos, aprendemos y recordamos.

Toda revolución tiene raíces en el pasado, y la que culminó en la formación de la nueva ciencia de la mente no es una excepción. Si bien el papel crucial que desempeña la biología en el estudio de los procesos mentales era nuevo, la capacidad de la biología para influir en nuestra manera de vernos no lo era. A mediados del siglo XIX, Charles Darwin dijo que no fuimos creados en un acto único sino que evolucionamos a partir de antepasados animales. Es más, sostuvo que toda forma viviente se remonta a un antepasado común, que dio origen a la vida. También propuso una idea aun más audaz: que la fuerza que impulsa la evolución no responde a un pro-

pósito consciente, inteligente o divino, sino que constituye un proceso “ciego” de selección natural, procedimiento totalmente mecánico de selección por medio de pruebas y errores, que se fundamenta en las variaciones hereditarias.

Las ideas de Darwin impugnaban directamente las enseñanzas de la mayoría de las religiones. Como el anhelo histórico de la biología había consistido en explicar el diseño divino de la naturaleza, sus teorías rompieron el lazo histórico entre la religión y la biología. Con el tiempo, la biología moderna habría de proponer que los seres vivos, con toda su belleza e infinita diversidad, son meros productos de las combinaciones de bases de nucleótidos, elementos constitutivos del código genético en el ADN. A lo largo de millones de años, las combinaciones existentes hoy fueron “seleccionadas”, por así decirlo, en virtud del éxito reproductivo que aseguraban en el curso de la proverbial lucha de los organismos por la supervivencia.

La nueva biología mental es, en potencia, más perturbadora aun, pues sugiere que no sólo el cuerpo, sino la mente y las moléculas específicas que intervienen en los procesos mentales superiores —la conciencia de sí y de los otros, del pasado y del futuro— evolucionaron a su vez desde la época de nuestros antepasados. Además, esta nueva biología postula que la conciencia es un proceso biológico que, a su debido tiempo, podrá explicarse en términos de vías de señalización moleculares utilizadas por poblaciones de células nerviosas que interactúan entre sí.

La mayoría de nosotros acepta los frutos de la investigación científica experimental si se aplican a otras partes del cuerpo. Por ejemplo, no nos sentimos incómodos por saber que el corazón no es la sede de las emociones y que sólo es un órgano muscular que bombea sangre en el sistema circulatorio. Sin embargo, para algunas personas la idea de que la mente y el espíritu del hombre provienen de un órgano físico —el cerebro— resulta novedosa y alarmante. No pueden creer que el cerebro es un órgano de cómputo que procesa información, cuyo extraordinario poder no radica en su misterio sino en su complejidad: la enorme cantidad de células nerviosas que contiene, su diversidad, y sus múltiples interacciones.

Para los biólogos que estudian el cerebro, la belleza de la mente no se amengua cuando se aplican métodos experimentales para estu-

diar el comportamiento humano. Además, ninguno de ellos teme que se trivialice la concepción que se tiene de la mente por obra de un análisis reduccionista que determine los componentes y las actividades del cerebro. Por el contrario, la mayoría de los hombres de ciencia creen que los estudios biológicos probablemente aumenten nuestro respeto por la potencia y la complejidad de la mente.

De hecho, al haber unificado la psicología conductista y la cognitiva, la neurociencia y la biología molecular, esta nueva ciencia de la mente puede abordar cuestiones filosóficas con las que los pensadores más eminentes han lidiado durante milenios. ¿Cómo adquiere la mente el conocimiento sobre el mundo? ¿Qué proporción de ella se hereda? ¿Nos imponen las funciones mentales innatas una manera fija de experimentar el mundo? ¿Qué cambios físicos se producen en el cerebro cuando aprendemos y recordamos? ¿Cómo es que una experiencia que dura unos minutos se transforma en un recuerdo que dura toda la vida? Estos interrogantes ya no son terreno de especulaciones metafísicas sino fértiles áreas de investigación experimental.

Los aportes de la nueva ciencia de la mente se manifiestan plenamente en la actual comprensión de los mecanismos moleculares que utiliza el cerebro para almacenar los recuerdos. La memoria —capacidad de adquirir y almacenar información sumamente diversa, desde las nimiedades de la vida cotidiana hasta las complejas abstracciones de la geografía y del álgebra— es uno de los aspectos más notables del comportamiento humano. Nos permite resolver problemas que afrontamos a diario evocando simultáneamente varios hechos a la vez, cosa vital para la resolución de problemas. En un sentido más amplio, confiere continuidad a nuestra vida: nos brinda una imagen coherente del pasado que pone en perspectiva la experiencia actual. Esa imagen puede no ser racional ni precisa, pero es persistente. Sin la fuerza cohesiva de la memoria, la experiencia se escindiría en tantos fragmentos como instantes hay en la vida, y sin el viaje en el tiempo que nos permite hacer la memoria, no tendríamos conciencia de nuestra historia personal ni manera de recordar las alegrías que son los luminosos mojones de la vida. Somos quienes somos por obra de lo que aprendemos y de lo que recordamos.

Los procesos de la memoria nos son más útiles si podemos recordar rápidamente los sucesos felices y atenuar el impacto emocional de los acontecimientos traumáticos y de las decepciones. A veces, no obstante, los recuerdos horrorosos persisten y arruinan la vida, como ocurre en el caso del estrés postraumático, perturbación que afecta a algunas personas que sufrieron en forma directa acontecimientos terribles como el Holocausto, la guerra, violaciones o catástrofes naturales.

La memoria no sólo es esencial para la continuidad de la identidad sino para la transmisión de la cultura, la evolución y la continuidad de las sociedades a lo largo de las centurias. Aunque el tamaño y la estructura del cerebro humano no se han modificado desde la aparición del *Homo sapiens* en África oriental hace unos 150.000 años, la capacidad de aprendizaje de los individuos y su memoria histórica se han incrementado a lo largo de los siglos en virtud del conocimiento compartido, es decir, mediante la transmisión de la cultura. La evolución cultural, modo de adaptación que no es biológico, obra en paralelo con la evolución biológica como medio de transmisión del conocimiento del pasado y como comportamiento adaptativo a lo largo de las generaciones. Desde la antigüedad hasta nuestros días, todas las hazañas humanas fueron producto de una memoria compartida que se acumuló durante siglos, fuera mediante registros escritos o a través de una tradición oral conservada con esmero.

Así como la memoria compartida enriquece nuestra vida en tanto individuos, la pérdida de la memoria destruye la continuidad del yo, corta los lazos con el pasado y con los otros, y puede afligir al niño o al adulto maduro. El síndrome de Down, el mal de Alzheimer y la pérdida de la memoria que acarrea la edad son ejemplos muy conocidos de enfermedades que afectan la memoria. Ahora también sabemos que ciertos defectos de la memoria intervienen en algunas perturbaciones psiquiátricas: en la esquizofrenia, la depresión y los estados de ansiedad, el individuo carga con el peso agregado de una memoria defectuosa.

La nueva ciencia de la mente da sustento a la esperanza de que una mayor comprensión de la biología de la memoria permitirá luego tratar mejor su pérdida y el efecto de los recuerdos dolorosos.

que persisten. De hecho, esta nueva ciencia tendrá probablemente consecuencias prácticas en muchas áreas de la salud. No obstante, sus metas exceden el mero objetivo de remediar enfermedades devastadoras, pues pretende penetrar en los misterios de la conciencia, incluido el misterio supremo: cómo el cerebro de una persona crea la conciencia de un yo único y el sentido del libre albedrío.

2

Infancia en Viena

En la época en que nací, Viena era el centro cultural más importante del mundo de habla alemana, título al cual sólo podía aspirar también Berlín, capital de la República de Weimar. Viena era una ciudad famosa en las artes y en la música, donde habían nacido también la medicina científica, el psicoanálisis y la filosofía moderna. Además, su gran tradición académica constituía un fundamento sólido para la experimentación en literatura, ciencia, música, arquitectura, filosofía y arte, de la que surgieron muchas ideas modernas. Vivían allí pensadores muy diversos, entre ellos Sigmund Freud, fundador del psicoanálisis, escritores notables como Robert Musil y Elias Canetti, y algunos fundadores de la filosofía moderna, como Ludwig Wittgenstein y Karl Popper.

Esa cultura vienesa tan extraordinaria por su vigor había sido creada y nutrida en gran parte por judíos. Mi vida ha quedado profundamente marcada por el colapso de la cultura vienesa en 1938, tanto por los acontecimientos que me sucedieron ese año como por lo que después supe acerca de la ciudad y de su historia. Comprender todo eso me ha hecho apreciar más plenamente la grandeza de Viena y ha agudizado mi sensación de pérdida ante su ocaso. Y esa sensación se exacerba porque allí nací y allí viví.

Mis padres se conocieron en Viena y se casaron en 1923 (figura 2.1). Poco después, abrieron una juguetería en el distrito 18 de la ciudad, sobre la calle Kutschkergasse (figura 2.2), zona muy concurrida en la que también había un mercado de productos alimenticios, Kutschker Market. Mi hermano Ludwig nació en 1924 y yo cinco años después (figura 2.3). Vivíamos en un departamento



Figura 2.1. Mis padres, Charlotte y Hermann Kandel, en la época de su casamiento, en 1923. (Colección privada de Eric Kandel.)

pequeño de Severingasse, en el noveno distrito de la ciudad, barrio de clase media próximo a la Facultad de Medicina y no muy lejos de Berggasse 19, donde vivía Sigmund Freud. Como mis dos padres atendían la juguetería, tuvimos una serie de empleadas que vivían en la casa y se encargaban de las tareas.

Fui a una escuela ubicada en una calle con un nombre apropiado para ella: Schulgasse (Calle de la Escuela), que quedaba a mitad de camino entre el departamento y la juguetería. Como la mayor parte de las escuelas elementales, o *Volksschulen*, de Viena, tenía un programa tradicional, riguroso en el aspecto académico. Yo seguí los pasos de mi hermano mayor, un chico de dotes excepcionales que tuvo los mismos maestros que yo. Durante toda mi niñez en Viena sentí que Ludwig tenía aptitudes intelectuales que yo no podría igualar. Cuando empecé a leer y escribir, él ya tenía cierto dominio del griego, tocaba el piano y construía aparatos de radio.

Terminó de construir su primera radio de onda corta unos días antes de la entrada triunfal de Hitler a Viena en marzo de 1938. En la velada del 13 de marzo, provistos de auriculares, escuchamos los dos al locutor que describía la irrupción de las tropas alemanas en territorio austríaco, que se había producido en la mañana del día 12.



Figura 2.2. El negocio de mis padres en Kutschnergasse, donde vendían juguetes y valijas. En la foto, mi madre conmigo o, quizá, con mi hermano. (Colección privada de Eric Kandel.)

Hitler se movilizó por la tarde, cruzando la frontera por su aldea natal, Braunau am Inn, y se trasladó luego a Linz. De los 120.000 habitantes de esa ciudad, salieron a recibirlo casi 100.000, vociferando “*Heil Hitler*” al unísono. Como cortina de fondo de la transmisión, se oía el “Horst Wessel”, hipnótica marcha nazi que a mí mismo me subyugaba. Durante la tarde del día 14 de marzo, la comitiva de Hitler llegó a Viena y fue recibida en la plaza central de la ciudad, Heldenplatz, por una multitud enfervorizada de 200.000 personas que lo aclamó como el héroe que había unificado a los pueblos de lengua alemana (figura 2.4). Para mi hermano y para mí, ese apoyo abrumador al hombre que había destruido a la comunidad judía de Viena fue algo terrorífico.

Hitler había supuesto que los austríacos habrían de oponerse a la anexión y exigirían la instauración de un protectorado alemán relativamente independiente. La extraordinaria bienvenida que recibió, incluso por parte de quienes se oponían a su política cuarenta y ocho horas antes, lo convenció de que Austria estaba dispuesta a consentir la anexión, mejor dicho, que estaba pronta a aceptarla con los brazos abiertos. Parecía que todos —desde los más humildes

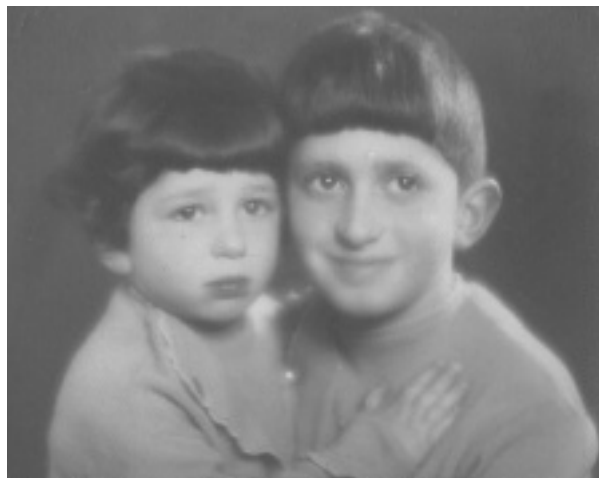


Figura 2.3. Mi hermano y yo en 1933. Yo tenía entonces 3 años, y Ludwig, 8. (Colección privada de Eric Kandel.)

tenderos hasta los miembros más insignes de la academia— habían abrazado las ideas del Hitler. El influyente cardenal Theodor Innitzer, arzobispo de Viena y otrora defensor de la comunidad judía, ordenó que todas las iglesias católicas de la ciudad izaran la bandera nazi y echaran las campanas a vuelo para celebrar la llegada de Hitler. Fue a saludarlo personalmente, proclamó su lealtad al régimen y la de todos los católicos austríacos, que constituían la mayor parte de la población. Declaró que los católicos de Austria serían “los hijos más leales del Tercer Reich, a cuyos brazos retornaron en este día memorable”. Su única exigencia fue que se respetaran las libertades de la Iglesia y se garantizara el papel que ella desempeñaba en la educación de los jóvenes.

Esa noche y los días posteriores fueron un verdadero infierno. Azuzado por los nazis de Austria, el populacho vienés se entregó a un frenesí nacionalista: al grito de “¡Abajo los judíos! ¡Heil Hitler! y ¡Mueran los judíos!”, apalearon a los judíos y destruyeron sus propiedades. Los humillaron obligándolos a limpiar las calles de rodillas para eliminar todo vestigio de propaganda contra la anexión (figura 2.5). Mi padre, por ejemplo, fue obligado a borrar con un cepillo de dientes el último vestigio de independencia austríaca: la



Figura 2.4. Hitler entra en Viena en marzo de 1938. La multitud lo recibe con enorme entusiasmo: grupos de niñas enarbolan banderas nazis con la cruz esvástica (arriba). Hitler habla al público de Viena en la Heldenplatz (abajo). Para escucharlo, se concentró allí la muchedumbre más grande de la historia de la ciudad: 200.000 personas. (Cortesía del Dokumentationsarchiv des Österreichischer Widerstands y los archivos del Hoover Institute.)



Figura 2.5. Judíos obligados a fregar las calles de Viena para borrar las inscripciones pintadas que reclamaban una Austria libre. (Cortesía de los archivos fotográficos de Yad Vashem.)

palabra “Sí”, pintada por los patriotas vieneses para apoyar el voto positivo por la libertad del país y oponerse a la anexión. A otros judíos se los obligó a llevar tarros de pintura y señalar las tiendas cuyos propietarios eran judíos con una estrella de David o con la palabra *Jude* (judío). Pese a que ya estaban acostumbrados a las tácticas nazis de Alemania, los comentaristas extranjeros quedaron estupefactos ante la brutalidad de los austríacos. En *Vienna and its Jews*, George Berkley cita estas palabras de un miembro de las tropas de asalto: “los vieneses se las arreglaron para hacer de la noche a la mañana lo que los alemanes no han conseguido hacer [...] hasta el día de hoy. En Austria no es necesario organizar un boicot a los judíos: la gente misma ya lo ha iniciado”.

En su autobiografía, el autor teatral alemán Carl Zuckmayer, quien se había mudado a Austria en 1933 para huir de Hitler, describe a

Viena en los días posteriores a la anexión como una ciudad que se había transformado “en una pesadilla como las de Hieronimus Bosch”. Éstas son sus palabras:

Se habían abierto de par en par las puertas del Hades vomitando los demonios más abyectos, más despreciables y más horrorosos. A lo largo de mi vida, yo había visto algo del horror y el pánico desatados: había tomado parte en unas diez batallas de la Primera Guerra Mundial; había estado bajo el bombardeo y los ataques con gases. También fui testigo de la agitación política de posguerra; estuve presente entre los transeúntes que contemplaron el putsch de Hitler en Munich, en 1923, y pude observar los primeros tiempos del gobierno nazi en Berlín. Pero nada de lo anterior podía compararse con esos días transcurridos en Viena. Lo que se desató allí no tenía nada que ver con la toma del poder en Alemania. [...] Lo que se desató en Viena fue un torrente de envidia, celos y amargura, una ciega y maligna sed de venganza. Los mejores instintos quedaron silenciados [...] sólo las embotadas masas andaban sueltas. [...] Era el aquelarre de las turbas. Todo lo que constituye la dignidad humana quedó enterrado.

Al día siguiente de la marcha sobre Viena, todos mis compañeros de escuela me evitaron, excepto una niña, la otra judía de mi clase. En el parque donde solíamos jugar, se mofaron de mí, me humillaron y me golpearon. A fines de abril de 1938 expulsaron de la escuela a todos los alumnos judíos, y fuimos trasladados a una escuela especial dirigida por maestros judíos que estaba en la calle Pantzergasse, en el decimonoveno distrito de la ciudad, bastante lejos de mi casa. En la Universidad de Viena expulsaron a casi todos los judíos, que constituían más del 40 por ciento del estudiantado y del 50 por ciento del cuerpo docente. Esa inquina contra los judíos –de la que mi historia es sólo un pálido ejemplo– culminó en los horrores de la *Kristallnacht* [Noche de los Cristales Rotos].

Mis padres llegaron a Viena en su juventud, antes de la Primera Guerra Mundial, cuando la ciudad era un lugar muy distinto y más tolerante. Mi madre, Charlotte Zimels, había nacido en 1897 en

Kolomyya, pequeña ciudad de 43.000 habitantes sobre el río Prut, en Galitzia. En ese entonces, esa región del Imperio austro-húngaro vecina a Rumania formaba parte de Polonia; ahora es parte de Ucrania. Casi la mitad de la población de Kolomyya era judía, y la comunidad de ese origen tenía una cultura muy vigorosa. Mi madre venía de una culta familia de clase media. Aunque sólo estudió un año en la Universidad de Viena, hablaba y escribía el inglés, además del alemán y el polaco. Mi padre, Hermann Kandel –quien de inmediato atrajo a mi madre porque era apuesto, enérgico y tenía un gran sentido del humor– había nacido en 1898 en el seno de una familia pobre de Olesko, ciudad de unos 25.000 habitantes próxima a Lvov (Lemberg), que ahora también forma parte de Ucrania. En 1903, la familia se trasladó a Viena cuando él tenía 5 años. Cuando aún estaba en la escuela secundaria lo reclutaron en el Ejército austro-húngaro, en cuyas filas luchó durante la Primera Guerra Mundial y recibió una herida de metralla. Después de la guerra, empezó a trabajar y nunca terminó la escuela secundaria.

Nací once años después de que desapareciera el Imperio austro-húngaro como consecuencia de su derrota en la guerra. Antes, había sido una de las naciones más grandes de Europa, sólo superada en extensión por Rusia. Hacia el nordeste se extendía hasta lo que hoy es Ucrania e incluía en su territorio las actuales repúblicas checa y eslovaca; entre sus provincias meridionales estaban Hungría, Croacia y Bosnia. Después de la guerra, el tamaño de Austria se redujo abruptamente porque perdió todas las provincias que no eran de habla alemana y sólo conservó el núcleo de lengua alemana. En consecuencia, su población también se redujo (de 54 millones de habitantes pasó a tener sólo 7 millones), así como su importancia política.

Así y todo, la Viena de mi niñez, que tenía casi 2 millones de habitantes, era una ciudad de gran efervescencia intelectual. Mis padres y el círculo de sus amistades se sintieron muy complacidos con el gobierno municipal socialdemócrata que inició un programa de reformas sociales, económicas y de salud muy fructífero y admirado. Viena era un centro cultural floreciente: en toda la ciudad resonaba la música de Gustav Mahler y de Arnold Schönberg, a la par de la de Mozart, Beethoven y Haydn, y los cuadros expresionistas de

Gustav Klimt, Oskar Kokoschka y Egon Schiele eran moneda corriente en las exposiciones.

Pese a su esplendor cultural, en la década de 1930 Viena era la capital de un país con un sistema político opresivo y autoritario. Cuando vivía allí, todavía era demasiado niño para comprenderlo. Sólo más tarde, desde la perspectiva de una adolescencia libre de preocupaciones en los Estados Unidos, llegué a comprender el grado de opresión que tiñó mis primeras impresiones del mundo.

Aunque los judíos vivían en Viena desde hacía más de mil años y habían desempeñado un papel muy importante en la cultura de la ciudad, el antisemitismo era algo crónico. A comienzos del siglo xx, Viena era la única ciudad europea de importancia en la que la plataforma política del partido de gobierno consagraba fórmulas antisemitas. La cautivante oratoria de Karl Lueger, el antisemita alcalde populista de la ciudad desde 1897 hasta 1910, tenía como eje a “los ricos judíos” de la clase media. Se trataba de una clase media que había nacido con la nueva Constitución de 1867, que otorgó a los judíos y a otros grupos minoritarios la igualdad de derechos civiles y les dio libertad para celebrar su culto en forma pública.

Pese a las disposiciones de la nueva Constitución, los judíos —que constituían alrededor del 10 por ciento de la población total de la ciudad y casi el 20 por ciento de su núcleo vital (los nueve distritos del centro)— sufrían discriminaciones casi en todas partes: en la administración pública, en el ejército, en el cuerpo diplomático y en muchos aspectos de la vida social. Muchos clubes y organizaciones deportivas tenían en sus estatutos cláusulas que impedían el ingreso de judíos. Entre 1924 y 1934, año en que fue declarado fuera de la ley, existió en Austria un partido nazi con una plataforma fuertemente antisemita. Por ejemplo, ese partido hizo una protesta pública por la representación de una ópera del compositor judío Ernst Krenek, que se llevó a cabo en la Ópera de Viena en 1928 (figura 2.6).

Con todo, los judíos de Viena, y mis padres entre ellos, estaban enamorados de la ciudad. Berkley, cronista de la vida judía en Viena, ha dicho con acierto: “El intenso apego de tantos judíos a una ciudad que a lo largo de los años demostró por ellos un odio tan arraigado es una macabra ironía”. Mucho después supe por mis padres por qué esa ciudad deslumbraba tanto. En primer lugar, Viena es



Figura 2.6. Cartel del partido nazi austriaco que data de 1928, diez años antes de la marcha de Hitler sobre Viena, en el que se protesta contra la representación en el teatro de la ópera de una obra del compositor judío Ernst Krenek: “Nuestro teatro de ópera, la más importante institución del mundo dedicada a las artes y la formación artística, orgullo de todos los vieneses, fue profanado por la insolencia judío-negra. [...] Proteste con nosotros por esta vergüenza inaudita para Austria”. (Cortesía de la Wiener Stadt-und Landesbibliothek.)

hermosa: los museos, el teatro de la ópera, la universidad, la Ringstrasse (la avenida principal), los parques y el palacio de los Habsburgo son bellezas arquitectónicas. Se puede acceder con facilidad a los bosques de Viena, en las afueras de la ciudad, así como al Prater, parque de diversiones casi mágico donde se halla la gigantesca “vuelta al mundo” que se hizo famosa con la película *El tercer hombre*. “Después de una velada en el teatro o un Primero de Mayo transcurrido en el Prater, bien podía un vienés ecuánime pensar que su ciudad era el eje del universo. ¿En qué otro lugar las apariencias endulzaban la realidad tan seductoramente?”, escribió el historiador William Johnston. Aunque mis padres no eran gente muy culta, se sentían vinculados con los valores intelectuales de Viena, en especial con el teatro, la ópera y el dulce dialecto de la ciudad, que es el que yo hablo todavía.

Mis padres compartían los valores de la mayor parte de los vieneses: querían que sus hijos lograron algo profesionalmente, y si era posible, algo intelectual. Sus aspiraciones reflejaban valores característicos de los judíos. Desde la destrucción del segundo templo de Jerusalén en el año 70 de nuestra era, cuando Yohanan Ben Zakkai emprendió la marcha hasta la ciudad costera de Yabneh y fundó allí la primera academia para el estudio de la Torá, los judíos han sido el pueblo del libro. Se suponía que todo hombre, cualquiera fuera su posición económica o social, debía saber leer para recitar las oraciones y estudiar la Torá. A fines del siglo XIX, los padres con una situación en ascenso querían que sus hijas —no sólo los varones— adquirieran una buena educación. Es más, la meta de la vida no residía sólo en la prosperidad económica, sino en utilizarla para elevarse a un ámbito cultural más alto. Lo más importante era la *Bildung*, la formación intelectual y cultural. Incluso para una familia pobre de Viena, era muy importante que por lo menos uno de los hijos llegara a ser músico, abogado, médico o, mejor aun, profesor universitario.

Viena fue una de las pocas ciudades europeas donde las aspiraciones culturales de la comunidad judía coincidían totalmente con las aspiraciones de la mayoría de los ciudadanos. Después de repetidas derrotas de los ejércitos austríacos ante Prusia, primero en la Guerra por la Sucesión austríaca que se desarrolló entre 1740 y

1748, y luego en la Guerra Austro-prusiana de 1866, los Habsburgo –casa reinante en Austria– perdieron toda esperanza de dominio militar sobre los estados de habla alemana. A medida que su poder político y militar menguaba, reemplazaron el afán de dominio territorial por el afán de superioridad cultural. En los últimos veinticinco años del siglo XIX, las libertades otorgadas por la nueva Constitución dieron origen a la migración hacia Viena de judíos y otras minorías provenientes de todas partes del Imperio. Así, la ciudad llegó a albergar gente oriunda de Alemania, Eslovenia, Croacia, Bosnia, Hungría, el norte de Italia, los Balcanes y Turquía. Entre 1860 y 1880 su población creció de 500.000 habitantes a 700.000. Los ciudadanos de clase media comenzaron a verse como ciudadanos del mundo y desde edad muy temprana pusieron a sus hijos en contacto con la cultura. Criados entre “los museos, los teatros y las salas de concierto de la nueva Ringstrasse, para los vieneses de clase media la cultura no era un mero adorno de la vida ni una señal de estatus, sino el propio aire que respiraban”, escribió Carl Schorske, cronista de la historia cultural de la ciudad. Por su parte, Karl Kraus, que satirizó a la sociedad y fue un gran crítico literario, dijo de Viena que “sus calles no están pavimentadas con asfalto sino con cultura”.

Además de su efervescencia cultural, Viena también era una ciudad sensual. Mis recuerdos más caros de la infancia son vieneses hasta la médula: el primero, una satisfacción burguesa modesta pero permanente, proveniente de haber sido criado en una familia unida, que brindaba apoyo y compartía las vacaciones periódicamente; el segundo, un momento de felicidad erótica que me fue dado por la seductora empleada de la casa, Mitzi.

Esa experiencia erótica es exactamente la que describe Arthur Schnitzler en sus cuentos, en los que un adolescente vienes de clase media conoce la sexualidad por medio de *ein süßes Mädchen*, una dulce joven, fuera una sirvienta de la casa o una joven trabajadora de afuera. En *The New Yorker*, Andrea Lee dijo que uno de los criterios utilizados por las familias burguesas del Imperio austro-húngaro para elegir a las empleadas domésticas era su presunta capacidad para que los muchachos de la familia dejaran de ser vírgenes con ellas, en parte para evitar las atracciones homosexua-

les. Me parece interesante recordar lo que ocurrió y descubrir que una situación que pudo haberse transformado en uso o aprovechamiento, o que pudo ser vista como tal, nunca tuvo esa connotación para mí.

Mitzi era una joven sensual y atractiva de aproximadamente 25 años. Todo comenzó una tarde cuando yo tenía 8 años y me estaba recuperando de un resfrío. Se sentó al borde de la cama y me tocó la cara. Al ver que yo demostraba complacencia, se abrió la blusa mostrándome su opulento pecho y me preguntó si quería tocarla. Apenas si entendí lo que quería decirme, pero su intento de seducirme tuvo efecto, y de pronto me sentí como nunca antes.

Mientras empezaba a recorrer su cuerpo con alguna orientación de su parte, de pronto se mostró molesta y me dijo que debíamos detenernos porque yo podía quedar preñado. ¿Cómo podía ser que yo quedara preñado? Sabía a ciencia cierta que sólo las mujeres tenían hijos. ¿De dónde podía salir un bebé en el caso de un varón?

—Del ombligo —me contestó—. El médico lo espolvorea y el ombligo se abre para que salga el bebé.

Una parte de mí que sabía que eso no era posible. Pero también había una parte que dudaba, de suerte que, aunque lo que me decía parecía improbable, me sentí algo inquieto por las posibles consecuencias de la situación. Me preguntaba: “¿Qué dirá mamá si quedo preñado?”. Con esa preocupación y el cambio de humor de Mitzi terminó mi primera experiencia sexual. Pero ella siguió hablándome de sus deseos; me decía que podría haberlos satisfecho si yo hubiera sido mayor.

Mitzi no permaneció célibe hasta que alcancé los requisitos de edad que me había impuesto: varias semanas después del breve episodio conmigo, empezó a entenderse con un gasista que vino a arreglar la cocina. Uno o dos meses más tarde, se escapó con él a Checoslovaquia. Durante años, pensé que escaparse a Checoslovaquia equivalía a consagrar la vida a la feliz sensualidad.

Las alegrías burguesas de mi casa pueden representarse con la partida de naipes semanal que se realizaba allí, con las reuniones de familia en ocasión de las fiestas judías y con las vacaciones que tomábamos en el verano. Los domingos por la tarde, la tía Minna, hermana menor de mi madre, y su marido, el tío Srul, venían a tomar

el té. Mi padre y Srul pasaban la mayor parte del tiempo jugando al pinacle, juego en el que mi padre se destacaba y en el que ponía mucho humor y vivacidad.

Para la Pascua judía se reunía toda la familia en casa de mis abuelos, Hersch y Dora Zimels; leíamos la Hagadá, relato de la huida de los judíos esclavos en Egipto, y después disfrutábamos los deliciosos platos que preparaba mi abuela para el *seder*,* coronado con el *gefilte fish*, inigualable aún para mí. Recuerdo en particular la Pascua de 1936. Pocos meses antes, la tía Minna se había casado con Srul en una ceremonia en la que formé parte del séquito de la novia llevando la cola de su hermoso vestido. Srul era bastante rico: había tenido éxito con un negocio de cueros, de modo que su casamiento tuvo refinamientos desconocidos para mí hasta entonces. Mi papel en la ceremonia me dejó muy complacido.

La primera noche de Pascua hablé ingenuamente con Minna y le dije que había disfrutado mucho de la ceremonia, de que todos estuvieran tan bien vestidos y de que el servicio de comida fuera tan elegante. Había sido tan hermoso el casamiento, le dije, que esperaba que pronto se casara de nuevo para que hubiera otra fiesta tan especial. Después me enteré de que Minna abrigaba sentimientos ambivalentes hacia Srul. Pensaba que era inferior a ella en el plano intelectual y social, de modo que supuso de inmediato que yo no me refería a la fiesta sino a su elección de pareja. Dedujo que me gustaría verla casada con otro hombre, alguien más a la altura de sus dotes intelectuales y su crianza. Se enfureció y me dio un largo sermón sobre el sagrado vínculo del matrimonio. ¿Cómo me atrevía a decirle que podría querer casarse de nuevo tan pronto? Como descubrí más tarde leyendo *Psicopatología de la vida cotidiana*, de Freud, uno de los principios de la psicología dinámica es que el inconsciente jamás miente.

Todos los meses de agosto, mis padres, Ludwig y yo pasábamos las vacaciones de verano en Mönichkirchen, pequeña aldea campesina situada a unos setenta y cinco kilómetros al sur de Viena. Estábamos por partir hacia allí en julio de 1934 cuando el canciller de Austria, Engelbert Dollfuss, fue asesinado por una banda de nazis

* Comida ritual de la primera noche de la Pascua judía. [N. de la T.]

austriacos disfrazados de policías. Fue la primera tormenta de que la tuve registro en mi conciencia política en ciernes.

Siguiendo el ejemplo de Mussolini, Dollfuss había sido electo canciller en 1932, después de absorber en el Frente de la Patria a los socialistas cristianos. Instauró un régimen autoritario que adoptó como emblema una forma tradicional de la cruz en lugar de la esvástica, como expresión de sus valores cristianos en contraposición a los nazis. Para asegurarse el control del gobierno, derogó la Constitución y declaró fuera de la ley a todos los partidos de la oposición, incluido el partido nazi. Si bien se oponía a las pretensiones del movimiento nacionalsocialista austriaco de formar un Estado constituido por todos los pueblos de habla alemana —un Estado pangermánico—, la derogación de la Constitución y la proscripción de los partidos políticos de oposición le allanaron el camino a Hitler. Después del asesinato de Dollfuss y durante los primeros años en el poder de su sucesor, Kurt von Schuschnigg, el partido nazi austriaco fue obligado cada vez más a sumergirse en la clandestinidad. No obstante, siguieron incorporándose a él afiliados nuevos, en particular maestros y empleados de la administración pública.

Hitler era austriaco y había vivido en Viena. En 1908, a la edad de 19 años, había dejado su aldea natal de Braunau am Inn para trasladarse a la capital a fin de dedicarse a la pintura. Pese a que no carecía de talento artístico, fracasó una y otra vez en los exámenes de ingreso a la Academia de Artes de Viena. Mientras vivía en la ciudad, cayó bajo la influencia de Karl Lueger, de quien aprendió el poder de la oratoria demagógica y los beneficios políticos que acarrea el antisemitismo.

Ya en la juventud, soñaba con la unión de Austria y Alemania. Así, desde sus mismos comienzos en la década de 1920, la unión de todos los pueblos de habla alemana en una Gran Alemania formó parte de la plataforma del partido nazi. En el otoño boreal de 1936, Hitler inició acciones para concretar ese proyecto. Como tenía pleno control sobre Alemania desde 1933 y había instaurado de nuevo la conscripción militar en 1935, al año siguiente ordenó a las tropas la recuperación de Renania, región de habla alemana que

había sido desmilitarizada y puesta bajo supervisión francesa en cumplimiento del Tratado de Versalles. A partir de entonces, su retórica se hizo más violenta y amenazaba con marchar sobre Austria. Schuschnigg estaba ansioso por apaciguarlo y asegurar además la independencia de Austria, de modo que respondió a las amenazas solicitando una reunión con Hitler. El 12 de febrero de 1938 se reunieron en Berchtesgaden, refugio campestre que Hitler había elegido por razones sentimentales, porque estaba cerca de la frontera austríaca.

En una abierta demostración de poder, Hitler llegó a la reunión acompañado por dos de sus generales y amenazó con invadir Austria si no se levantaba la proscripción del partido nazi austríaco y no nombraban a tres nazis en puestos clave del gabinete. Schuschnigg se negó. A medida que avanzaba el día, sin embargo, Hitler redobló las presiones, hasta que, por último, el agotado canciller cedió y prometió la legalización del partido nazi y la liberación de los prisioneros políticos de esa orientación, además de dos puestos en el gabinete. No obstante, el acuerdo sólo sirvió para acicatear la sed de poder de los nazis austríacos. Eran ya un grupo de proporciones que salió a la superficie desafiando al gobierno de Schuschnigg con una serie de actos de insurgencia que la policía tuvo dificultad en controlar. Frente a la amenaza de agresión externa por parte de Hitler y la rebelión de los nazis austríacos en el ámbito interno, el canciller austríaco tomó la ofensiva y con audacia convocó a un plebiscito que habría de realizarse el 13 de marzo, apenas un mes después de su reunión con Hitler. La pregunta que se planteaba a los votantes era sencilla: ¿Austria debía seguir siendo libre e independiente? ¿Sí o No?

La valiente jugada de Schuschnigg, muy admirada por mis padres, inquietó a Hitler, pues parecía casi seguro que los votantes se pronunciarían por la independencia de Austria. Hitler respondió movilizando tropas y amenazando otra vez con la invasión, a menos que Schuschnigg postergara el plebiscito, renunciara al cargo de canciller y se formara un nuevo gobierno encabezado por el nazi Arthur Seyss-Inquart. Schuschnigg pidió ayuda a Gran Bretaña e Italia, países que habían apoyado con anterioridad la independencia austríaca. Para consternación de los liberales vieneses como mi familia,

no hubo respuesta. Abandonado por sus presuntos aliados y preocupado por la posibilidad de un inútil derramamiento de sangre, Schuschnigg renunció en la noche del 11 de marzo.

Pese a que el presidente de Austria aceptó todas las exigencias de Alemania, Hitler invadió el país al día siguiente.

Y ahí fue la sorpresa. En lugar de encontrarse con furiosas multitudes de austriacos, Hitler fue recibido con entusiasmo por la mayoría de la población. Como bien dice George Berkley, ese súbito cambio de un pueblo que un día declamaba su lealtad a Austria y apoyaba a Schuschnigg y al día siguiente recibía a las tropas de Hitler como “hermanos alemanes” no puede explicarse simplemente porque decenas de miles de nazis hubieran salido de la clandestinidad. Más bien, como habría de escribir después Hans Ruzicka, fue una de “las conversiones en masa más radicales y rápidas” de la historia. “Ésta es la gente que vitoreó al emperador y luego lo maldijo, que dio la bienvenida a la democracia cuando se lo destronó y luego aclamó el fascismo [de Dollfuss] cuando ese sistema llegó al poder. Hoy son nazis; mañana serán otra cosa.”

La prensa austríaca no fue una excepción. El viernes 11 de marzo el *Reichpost*, uno de los principales diarios del país, expresaba su apoyo a Schuschnigg. Dos días después, el mismo diario publicó un editorial en la primera página con el título: “Hacia la realización”, en el que se decía: “Gracias al genio y la determinación de Adolf Hitler, ha llegado la hora de la unificación pangermánica”.

Los ataques a los judíos, que habían comenzado a mediados de marzo de 1938, llegaron más tarde a un pináculo de ferocidad, en la *Kristallnacht*. Cuando leí años después lo que había ocurrido esa noche, supe que su origen estaba, en parte, en los sucesos del 28 de octubre de 1938. Ese día, 17.000 judíos alemanes oriundos de Europa Oriental fueron rodeados por los nazis y trasladados a la ciudad de Zbszyn, en la frontera entre Alemania y Polonia. En esa época, los nazis todavía pensaban que la emigración –voluntaria o forzada– era la solución de “la cuestión judía”. En la mañana del 7 de noviembre, Herschel Grynszpan, muchacho judío de 17 años trastornado por la deportación de sus padres a Zbszyn, disparó contra Ernst vom Rath, tercer secretario de la embajada alemana en París, y lo mató creyendo que se trataba del embajador. Dos días después, tomando

como pretexto ese único acto, turbas organizadas incendiaron casi todas las sinagogas de Alemania y de Austria.

De todas las ciudades que estaban bajo el control nazi, Viena sufrió la degradación mayor en la *Kristallnacht*. Hostigaron a los judíos y los golpearon brutalmente, los expulsaron de sus negocios y les prohibieron transitoriamente vivir en sus casas. Vecinos codiciosos saquearon entonces los negocios y las casas. La bella sinagoga de Schopenhauerstrasse quedó totalmente destruida. Simon Wiesenthal, famoso cazador de nazis después de la Segunda Guerra Mundial, habría de decir más tarde: “comparado con lo que sucedió en Viena, la *Kristallnacht* de Berlín fue una plácida fiesta navideña”.

Ese día, mientras llevaban a mi padre, le arrebataron el negocio y lo pusieron en manos de alguien que no era judío. Estas acciones formaban parte de lo que llamaban *arianización* (*Arisierung*) de las propiedades, forma de robo presuntamente legal. Desde el momento en que liberaron a mi padre, a mediados de noviembre de 1938, hasta que él y mi madre consiguieron salir de Viena, en agosto de 1939, vivieron en la indigencia. Mucho después supe que recibían provisiones del *Israelitische Kultusgemeinde der Stadt Wien* –Consejo de la Comunidad Judía de Viena–, que también consiguió para mi padre algunos trabajos transitorios.

Mis padres, que conocían las leyes antijudías instauradas en Alemania después del ascenso de Hitler al poder, comprendieron que la violencia vienesa no desaparecería de un día para otro. Sabían que debían irse, y que debían hacerlo lo más pronto posible. El hermano de mi madre, Berman Zimels, había emigrado a Nueva York unos diez años antes y había hecho carrera como contador. Mi madre le escribió el 15 de marzo de 1938, tres días después de la invasión, y él pronto nos envió una declaración jurada en la que garantizaba a las autoridades estadounidenses que nos mantendría cuando llegáramos a los Estados Unidos. Sin embargo, en 1924 el Congreso de este país había aprobado una ley de inmigración que establecía un cupo para los inmigrantes provenientes de Europa Oriental y Meridional. Como mis padres habían nacido en un territorio que en aquella época correspondía a Polonia, no entramos dentro del cupo hasta pasado un año más o menos, pese a que contábamos con la declaración jurada. Cuando llegó el momento, debi-

mos emigrar por etapas, cumpliendo así también disposiciones de las leyes inmigratorias de los Estados Unidos que indicaban en qué orden podían ingresar al país los miembros de una familia. Según el orden establecido, mis abuelos maternos pudieron viajar primero, en febrero de 1939; luego seguimos mi hermano y yo, en abril, y más tarde lo hicieron mis padres, a fines de agosto, pocos días antes del estallido de la Segunda Guerra Mundial.

Como les habían arrebatado su única fuente de ingresos, mis padres no tenían dinero para pagarnos el viaje a los Estados Unidos. Solicitaron entonces al *Kultusgemeinde* un pasaje y medio en la Holland America Line: el pasaje completo era para mi hermano y el medio pasaje, para mí. Pocos meses después pidieron dos pasajes para viajar ellos. Por suerte, les concedieron ambos pedidos. Mi padre era una persona escrupulosa y honesta que siempre pagaba sus deudas en fecha. Conservo hasta el día de hoy los documentos que respaldaron su solicitud, en los que se demuestra que pagaba religiosamente sus cuotas de la *Kultusgemeinde*. Esa opinión sobre él como hombre íntegro y de carácter aparece mencionada explícitamente por un funcionario de la institución que evaluó la solicitud de asistencia.

El último año que pasé en Viena fue definitorio. Sin duda, siento una imperecedera y profunda gratitud por la vida que hallé en los Estados Unidos. Pero el espectáculo de Viena bajo los nazis también me puso en contacto por primera vez con los oscuros aspectos sádicos del comportamiento humano. ¿Cómo hacer para comprender la súbita y despiadada brutalidad de tanta gente? ¿Cómo podía ser que una sociedad de gran cultura adoptara de un día para otro políticas punitivas y emprendiera acciones que nacían del desprecio por todo un pueblo?

Son preguntas difíciles de responder. Son muchos los estudiosos que han intentado formular explicaciones parciales e incongruentes. Una conclusión perturbadora para mi sensibilidad es que el nivel cultural de una sociedad no es un indicador fiable de su respeto por la vida humana. La cultura no es capaz de compensar las tendencias de la gente ni de modificar su manera de pensar. El deseo de destruir a los que no pertenecen al grupo propio puede ser una

respuesta innata y, por lo tanto, puede suscitarse en cualquier grupo que tenga cierta cohesión.

Tengo grandes dudas de que cualquier predisposición cuasi genética de esa índole pueda operar en el vacío. Como totalidad, los alemanes no compartían el feroz antisemitismo de los austríacos. Entonces, ¿cómo pudo suceder que los valores culturales de Viena quedaran totalmente disociados de sus valores morales? Sin duda, uno de los móviles de los sucesos de 1938 fue el liso y llano oportunismo. El éxito de la comunidad judía en el ámbito económico, cultural y académico suscitaba envidia y deseo de venganza entre los que no eran judíos, especialmente en la universidad. La proporción de afiliados al partido nazi era mucho mayor entre los profesores universitarios que entre la población común. Los vieneses que no eran judíos estaban impacientes por reemplazar a los judíos en las distintas profesiones: los profesores universitarios, los abogados y los médicos judíos muy pronto se encontraron sin trabajo. Muchos vieneses se limitaron a tomar posesión de las casas y las pertenencias de los judíos. Así, según indica un estudio sistemático de la época llevado a cabo por Tina Walzer y Stephen Templ, “gran número de abogados, jueces y médicos mejoraron su nivel de vida en 1938 desvalijando a sus vecinos judíos. La prosperidad actual de muchos vieneses descansa sobre el dinero y las propiedades rapiñados hace sesenta años”.

Otra razón de la disociación entre los valores culturales y los morales fue la transformación de una forma cultural de antisemitismo en otra racial. El antisemitismo cultural se apoya en la idea de que el “judaísmo” es una tradición religiosa o cultural adquirida mediante el estudio, ateniéndose a una educación y una tradición características. Esa forma de antisemitismo atribuye a los judíos ciertos rasgos psicológicos y sociales poco atractivos, como un profundo interés en hacer dinero. No obstante, los que piensan así también sostienen que como la identidad judía se adquiere en la crianza, esas características pueden desaparecer con otra educación o con la conversión religiosa, en cuyo caso el judío supera al judío que lo habita. En principio, un judío converso al catolicismo puede ser tan buen católico como cualquiera.

Por el contrario, según se cree, el antisemitismo racial proviene de la creencia en que los judíos son una raza genéticamente dis-

tinta de las otras. Esa idea tuvo su origen en la Doctrina del Deicidio, difundida durante largo tiempo por la Iglesia Católica Romana. Según ha dicho Frederick Schweitzer, historiador católico cuyo tema es la historia de los judíos, esa doctrina dio origen a la creencia popular de que los judíos mataron a Cristo, posición de la que la Iglesia Católica no se retractó hasta hace muy poco. Según Schweitzer, la doctrina sostenía que los judíos perpetradores del deicidio eran una raza tan desprovista de humanidad que tenía por fuerza que ser distinta genéticamente, subhumana. Por consiguiente, se la podía separar de las otras razas sin remordimiento. El antisemitismo racial se puso de manifiesto con la Inquisición española en el siglo xv y fue adoptado en la década de 1870 por algunos intelectuales austríacos (y alemanes), entre ellos, Georg von Schönerer, líder de los nacionalistas pangermanistas de Austria, y Karl Lueger, alcalde de Viena. Aunque el antisemitismo racial no había sido una tendencia predominante en Viena antes de 1938, se convirtió en la política pública oficial en marzo de ese año.

Una vez que el antisemitismo racial reemplazó al cultural, ningún judío podía ser ya un “verdadero” austríaco. La conversión, es decir, la conversión religiosa, ya no era posible. La única solución de la cuestión judía era la expulsión de los judíos o su eliminación.

Mi hermano y yo partimos por tren hacia Bruselas en abril de 1939. Dejar a mis padres cuando apenas tenía 9 años fue algo muy penoso, pese al invariable optimismo de mi padre y a las palabras tranquilizadoras de mi madre. Cuando llegamos a la frontera entre Alemania y Bélgica, el tren se detuvo durante algún tiempo y subieron funcionarios de la aduana alemana. Nos pidieron que les mostráramos las joyas y los artículos de valor que llevábamos. Una mujer joven que viajaba con nosotros nos había advertido que nos harían esa pregunta, motivo por el cual yo había guardado en el bolsillo un anillito de oro con mis iniciales que me habían obsequiado cuando cumplí 7 años. La angustia que siempre sentía frente a los funcionarios nazis alcanzó extremos casi insoportables cuando subieron al tren y temí que descubrieran el anillito. Afortunadamente, no me prestaron demasiada atención, y seguí temblando sin que otra cosa me perturbara.

En Bruselas, paramos en casa de la tía Minna y el tío Srul. Sus grandes recursos económicos les habían permitido comprar una visa con la que se trasladaron a Bélgica y se afincaron en Bruselas. Pocos meses después, también ellos llegaron a Nueva York. Nos enviaron por tren desde Bruselas a Amberes, puerto en el que subimos a bordo del *Geroldstein*, buque de la Holland-American Line, para hacer una travesía de diez días rumbo a Hoboken, Nueva Jersey, algo más allá de la Estatua de la Libertad.

3

Formación en los Estados Unidos

Llegar a los Estados Unidos fue como iniciar una nueva vida. Aunque no podía prever los acontecimientos posteriores y carecía de palabras para decir “Por fin, libre”, así me sentí en aquel momento y sigo sintiéndome desde entonces. Gerald Holton, historiador de la ciencia de la Universidad de Harvard, ha señalado que para muchos emigrados vieneses de mi generación, la sólida formación adquirida en Viena, unida a la sensación de libertad que nos embargó al desembarcar en los Estados Unidos, fue una fuente de inagotable energía y aguijoneó un pensamiento que tomaba nuevos rumbos. Sin duda, fue lo que ocurrió conmigo. Uno de los dones que este país me brindó fue una formación espléndida en humanidades que recibí en tres instituciones de gran prestigio: la Yeshivah* de Flatbush, la escuela secundaria Erasmus Hall y la Universidad de Harvard.

Mi hermano y yo fuimos a vivir con mis abuelos maternos, Hersch y Dora Zimels, quienes habían llegado a Brooklyn en febrero de 1939, dos meses antes que nosotros. Yo no hablaba una palabra de inglés y sentía que tenía que amoldarme a las nuevas circunstancias. En consecuencia, eliminé la última letra de mi nombre de pila, Erich, y adopté la forma que hoy tiene: Eric. El nombre de Ludwig sufrió

* *Yeshivah* (pl. *yeshivot*): institución para el estudio de la Torá y del Talmud que originariamente formaba parte del sistema de formación ortodoxo judío, a la que sólo podían asistir varones. *Yeshiva* es el nombre genérico que se aplica a todo el sistema de escuelas donde se estudian la Torá, la Mishná y el Talmud. En la actualidad, el término se aplica a un nivel de estudios posterior a la escuela secundaria, mientras que se habla de *yeshiva katana* (*yeshiva* elemental) para referirse a los cursos correspondientes a la escuela elemental de los Estados Unidos. [N. de la T.]

una metamorfosis más radical y pasó a ser Lewis. Los tíos Paula y Berman, que vivían en los Estados Unidos desde la década de 1920, me inscribieron en una escuela elemental pública, P.S. 217, situada en el barrio de Flatbush, no muy lejos de la casa en que vivíamos. Sólo estuve en esa escuela doce semanas, pero cuando llegaron las vacaciones de verano ya hablaba inglés para hacerme entender. Durante el verano, releí *Emilio y los detectives*, una de las novelas de Erich Kästner que más me gustaban, pero esta vez lo hice en inglés, cosa que me llenó de orgullo.

No me sentía muy cómodo en la escuela P.S. 217. Aunque había muchos alumnos judíos, yo no lo sabía. Por el contrario, como tantos niños eran rubios y de ojos azules, supuse que no eran judíos y temí que a la larga se mostraran hostiles. Por consiguiente, recibí con beneplácito la propuesta de mi abuelo para que asistiera a una escuela parroquial hebrea. Mi abuelo era un hombre religioso y muy erudito, aunque poco práctico. De él decía mi hermano que era el único hombre que sabía hablar siete idiomas pero no lograba hacerse entender en ninguno. Había una gran corriente de afecto entre nosotros, de modo que me convenció sin dificultad de que podía enseñarme hebreo en el verano con el objeto de postularme para una beca de la *Yeshiva* de Flatbush en el otoño. Era una escuela donde se dictaban las clases seculares en inglés y se hacían estudios religiosos en hebreo, con parejo nivel de exigencia en ambos casos.

Con la guía del abuelo, ingresé en la *Yeshivah* en el otoño boreal de 1939. Cuando me gradué, en 1944, hablaba el hebreo casi tan bien como el inglés. Había leído en hebreo el Pentateuco, el libro de los Reyes, el de los Profetas y partes del Talmud. Me causó enorme placer enterarme de que Baruch S. Blumberg, ganador del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1976, también había recibido la extraordinaria formación que se daba en la *Yeshivah* de Flatbush.

Mis padres partieron de Viena a fines de agosto de 1939. Antes de que consiguieran partir, mi padre fue arrestado por segunda vez y encerrado en el estadio de fútbol de la ciudad, donde lo interrogaron y amenazaron camisas pardas, miembros de las tropas de asalto que llevaban el nombre de *Sturm Abteilung*, las SA. Su liberación se debió al hecho de que había obtenido una visa de los Estados Unidos

y estaba a punto de partir, circunstancia que probablemente le salvó la vida.

Una vez en Nueva York, mi padre encontró trabajo en una fábrica de cepillos de dientes pese a que no sabía una palabra de inglés, de suerte que el cepillo de dientes, símbolo de su humillación en Viena, significó en Nueva York una puerta abierta hacia una vida mejor. Aunque el trabajo no le gustaba, se consagró a él con su habitual ímpetu, que le acarreó un llamado de atención del delegado sindical porque producía demasiados cepillos en poco tiempo y dejaba malparados al resto de los obreros. Él siguió impertérrito: amaba a los Estados Unidos y decía del país, como muchos otros inmigrantes, que era la *goldene Medina*, la tierra dorada que prometía a los judíos seguridad y democracia. En Viena había leído las novelas de Karl May, en las que se construía un mito con la conquista del Oeste y el coraje de los indios norteamericanos. A su manera, mi padre estaba poseído por el espíritu de la frontera.

Con el tiempo, mis padres ahorraron dinero suficiente para alquilar e instalar una tienda de ropa. Allí trabajaban los dos vendiendo sencillos vestidos y delantales para las mujeres, además de camisas, corbatas, ropa interior y pijamas para los hombres. Alquilamos un departamento situado sobre la tienda, en el número 411 de Church Avenue, en Brooklyn. Ganaban lo suficiente para mantenernos y, con el tiempo, para comprar el edificio de la tienda y el departamento. Además, pudieron enviarme a cursar los primeros años de la universidad y luego costearme la carrera de medicina.

Estaban tan preocupados por el negocio —fundamento de su estabilidad económica y de la de sus hijos— que no prestaban atención a la vida cultural de Nueva York, aunque Lewis y yo comenzábamos a disfrutarla. Pese a su permanente actividad, siempre se mostraron optimistas y nos brindaron su apoyo, y jamás intentaron dictarnos normas sobre nuestros juegos o nuestras decisiones. Mi padre era un hombre honesto hasta la obsesión, que se sentía obligado a pagar de inmediato las cuentas de sus proveedores y a menudo contaba varias veces el vuelto que daba a los clientes. Esperaba que sus hijos se comportaran de igual manera. No obstante, más allá de esas expectativas con respecto a una conducta razonablemente correcta, nunca sentí por parte de él ninguna presión para que emprendiera

un rumbo académico u otro. En lo que se refiere a mí, jamás pensé que él pudiera aconsejarme al respecto, en razón de su limitada experiencia social y su escasa formación. Cuando quería consejos, me dirigía por lo general a mi madre y, con mucha mayor frecuencia, a mi hermano, mis profesores y mis amigos.

Mi padre trabajó en la tienda hasta la semana anterior a su muerte, ocurrida en 1977, cuando tenía 79 años. Poco después, mi madre vendió la tienda y el edificio en que estaba ubicada y se mudó a un departamento más cómodo y algo más elegante que quedaba a la vuelta de la esquina, en Ocean Parkway. Murió en 1991, a la edad de 94 años.

Cuando terminé los estudios en la *Yeshiva* de Flatbush, en 1944, la institución no contaba aún con una escuela secundaria, como hoy en día, de modo que me inscribí en la Erasmus High School, escuela pública de sólidos antecedentes académicos. Allí comencé a interesarme por la historia, la escritura y las mujeres. Trabajé en el periódico de la escuela, *The Dutchman*, como jefe de redacción de la sección deportes. Jugaba al fútbol europeo y fui uno de los capitanes del equipo de atletismo (figura 3.1). El otro capitán, Ronald Berman,



John Rucker Eric Kandel John Bartel Ronald Berman Peter Mannus

Figura 3.1. Equipo ganador en 1948 de las carreras de postas de Pensilvania, que son un acontecimiento nacional para los deportistas de las escuelas secundarias y los *colleges* de los Estados Unidos. El equipo de la foto ganó una de las carreras de una milla para estudiantes secundarios. (Cortesía de Ron Berman.)

uno de mis amigos íntimos, era un corredor excepcional que ganó la carrera de media milla de la ciudad; yo llegué quinto. Años después, Ron se dedicó a los estudios shakesperianos y ocupó una cátedra de literatura inglesa en la Universidad de California, San Diego. Durante el gobierno de Nixon, fue nombrado presidente de la Fundación Nacional para las Humanidades (National Endowment for the Humanities).

Impulsado por uno de mis profesores, John Campagna, ex alumno de Harvard, solicité el ingreso a la Universidad de Harvard. Cuando comenté en casa la posibilidad de presentarme, mi padre (ignorante como yo de las diferencias existentes entre las distintas universidades de los Estados Unidos) intentó desalentarme porque presentar otra solicitud era costoso y ya había presentado una en la Universidad de Brooklyn, excelente institución a la que había asistido mi hermano. Al conocer las dudas de mi padre, Campagna se ofreció a pagar de su bolsillo los quince dólares que costaba la solicitud. De los 1.150 solicitantes, sólo dos fuimos aceptados en Harvard (Ron Berman y yo), ambos con una beca. Cuando recibimos la beca, apreciamos plenamente las palabras iniciales del himno de Harvard: “Fair Harvard!”.* Justa, sin duda.

Aunque me emocionaba tanta buena suerte y estaba inmensamente agradecido al profesor Campagna, también sentía cierta aprensión ante la perspectiva de dejar Erasmus Hall, pues estaba convencido de que jamás volvería a experimentar el júbilo de ser aceptado socialmente y de haber alcanzado cierto prestigio académico y atlético. En la *Yeshiva* había tenido una beca de estudio, pero en Erasmus ocupé un lugar en el ámbito académico y también en el deportivo. Para mí, la diferencia era enorme. En Erasmus sentí por primera vez que salía de la sombra que proyectaba mi hermano, sombra colosal para mí en los años de Viena. Por primera vez, tenía intereses propios.

En Harvard seguí estudios de historia y literatura europeas. Se trataba de un curso selectivo, en el que se exigía a los alumnos que

* El himno de Harvard comienza con esa invocación, sobre la que el autor hace un juego de palabras imposible de traducir. En el contexto del himno, la frase significa “¡Bella Harvard!” pero la palabra “fair” también quiere decir “justo o justa”: de ahí el comentario de Kandel. [N. de la T.]

presentaran una tesis durante el último año de estudios. Los autores de tesis aceptadas tenían la oportunidad exclusiva de tener tutores desde el segundo año de estudios, primero en grupos reducidos y luego en clases individuales. El tema de mi tesis fue la actitud hacia el nacionalsocialismo de tres escritores alemanes: Carl Zuckmayer, Hans Carossa y Ernst Jünger. Cada uno de ellos representaba una franja distinta del espectro de respuestas intelectuales a esa política. Zuckmayer, valiente liberal que criticó al nacionalsocialismo durante toda su vida, se fue de Alemania muy temprano y se radicó primero en Austria y luego en los Estados Unidos. Carossa era médico y poeta, y adoptó una posición neutral que le permitió quedarse en Alemania, aunque su espíritu, según decía, voló a otras partes. Jünger, gallardo oficial alemán durante la Primera Guerra Mundial, ensalzó las virtudes espirituales de la guerra y los guerreros, y fue un precursor intelectual del nazismo.

Llegué a la deprimente conclusión de que muchos artistas e intelectuales alemanes –entre ellos espíritus aparentemente tan refinados como Jünger, el gran filósofo Martin Heidegger y el director de orquesta Herbert von Karajan– habían sucumbido alegremente al fervor nacionalista y a la propaganda racista del nacionalsocialismo. Estudios posteriores de Fritz Stern y de otros autores han demostrado que Hitler no contó con gran apoyo popular durante el primer año de gobierno. Si los intelectuales se hubieran movilizado concretamente y hubieran arrastrado consigo a segmentos de toda la población, se podría haber impedido que Hitler concretara sus aspiraciones de poder absoluto, o al menos se las podría haber recortado.

Empecé a trabajar en la tesis durante el primer año, cuando aún pensaba seguir estudios sobre la historia intelectual de Europa. No obstante, a fines de ese año conocí a Anna Kris, estudiante de la Universidad de Radcliffe y emigrada vienesa como yo, y me enamoré de ella. En esa época asistía yo a dos seminarios extraordinarios de Karl Vietor, uno sobre Goethe, el gran poeta alemán, y otro sobre literatura alemana moderna. Vietor era uno de los académicos alemanes más inspirados de los Estados Unidos, pero era también un maestro perspicaz y carismático que me alentó a proseguir los estudios de historia y literatura alemanas. Había escrito dos libros sobre Goethe –uno sobre su juventud y otro sobre su obra de madu-

rez— y un trabajo revolucionario sobre Georg Büchner, dramaturgo relativamente desconocido que él ayudó a redescubrir. Durante su corta vida, Büchner fue un precursor del estilo realista y expresionista en literatura. Nos ha quedado de él una obra de teatro inconclusa, *Woyzeck*, en la que por primera vez se presenta con dimensiones heroicas a un personaje común que casi no podía expresarse. Publicada después de que su autor muriera de fiebre tifoidea en 1837 (a la edad de 24 años), *Woyzeck* sirvió luego de argumento para una célebre ópera de Alban Berg, *Wozzeck*.

Anna disfrutaba mucho con mis conocimientos de literatura alemana, de suerte que en los primeros tiempos de nuestra relación pasábamos noches enteras leyendo poesía alemana: Novalis, Rilke y Stefan George. Me proponía en ese entonces asistir a otros dos seminarios de Vietor en el último año de estudios. Súbitamente, a fines de mi primer año en la universidad, Vietor murió de cáncer. Fue para mí una pérdida personal, pero también significó un enorme vacío en el programa de estudios que había ideado. Pocos meses antes, había conocido a los padres de Anna, Ernst y Marianne Kris, eminentes psicoanalistas del círculo de Freud. Ellos acicatearon mi interés por el psicoanálisis a tal punto que cambié de idea sobre lo que podía hacer con mis estudios.

No es fácil imaginar hoy la fascinación que en la década de 1950 ejercía el psicoanálisis sobre los jóvenes. Implicaba una teoría de la mente que me permitió apreciar por vez primera la complejidad de la conducta humana y sus motivaciones. Durante el curso sobre literatura alemana contemporánea que dictó Vietor, leí la *Psicopatología de la vida cotidiana* de Freud y obras de otros tres escritores que abordaban los recónditos mecanismos de la mente humana: Arthur Schnitzler, Franz Kafka y Thomas Mann. Incluso cuando se la comparaba con niveles literarios tan sobrecogedores, la prosa de Freud era un placer. Escribía un alemán simple, bellísimo por la claridad y el humor, infinitamente autorreferencial, que lo hizo acreedor del Premio Goethe en 1930. Su libro me hizo conocer un mundo nuevo.

La *Psicopatología de la vida cotidiana* contiene una serie de anécdotas que se han hecho carne en la cultura a tal extremo que podrían

integrar el guión de una película de Woody Allen o respaldar una serie de *gags*. Freud cuenta los sucesos más comunes, aparentemente insignificantes—lapsus, pequeños accidentes, errores al guardar objetos, errores de ortografía, olvidos— y los utiliza para mostrar que la mente humana está gobernada por un conjunto de leyes precisas, en su mayoría inconscientes. Son distracciones que parecen estar en la superficie de los errores habituales, pequeños accidentes que todos sufrimos: sin duda, yo había experimentado muchos de ellos. Lo que Freud me hizo ver es que ninguno de esos accidentes es casual. Cada uno de ellos guarda una relación coherente y significativa con el resto de la vida psíquica. ¡Me pareció especialmente asombroso que Freud hubiera escrito todo eso sin conocer siquiera a la tía Minna!

Además, Freud sostenía que el determinismo psicológico—la idea de que muy poco de la vida psíquica ocurre por casualidad, si es que algo en ella es casual, de que cada suceso psicológico está determinado por otro que lo precede— no sólo es el eje de la vida mental normal sino también de la enfermedad mental. Por extraño que parezca, un síntoma neurótico no es extraño a la mente inconsciente: está relacionado con otros procesos mentales que lo precedieron. El vínculo entre un lapsus y su causa, o entre un síntoma y el proceso cognitivo subyacente, queda encubierto por las defensas, procesos mentales ubicuos, dinámicos e inconscientes, situación que acarrea una lucha permanente entre fenómenos mentales de automanifestación y de autoprotección. El psicoanálisis sostenía que era posible comprendernos a nosotros mismos e incluso prometía cambios terapéuticos fundamentados en el análisis de las motivaciones inconscientes y de las defensas encubiertas tras las acciones individuales.

Cuando estaba en los primeros años de la universidad, el psicoanálisis me pareció tan convincente porque era imaginativo, exhaustivo y tenía fundamento empírico... o así me parecía ingenuamente. Ninguna otra concepción de la vida mental podía rivalizar con él en alcance y sutileza. Las corrientes psicológicas anteriores eran excesivamente especulativas o, por el contrario, muy estrechas.

De hecho, hasta fines del siglo XIX los misterios de la mente humana sólo se abordaron en indagaciones filosóficas introspectivas (reflexio-

nes de observadores entrenados especialmente sobre la naturaleza del ocurrir de su propio pensamiento) o en las intuiciones de grandes novelistas como Jane Austen, Charles Dickens, Feodor Dostoievski y León Tolstoi. Ésas, precisamente, fueron mis lecturas predilectas durante mis primeros años en Harvard. Ahora bien, como me dijo Ernst Kris, ni la introspección entrenada ni la intuición creativa permitirían acrecentar sistemáticamente los conocimientos necesarios para fundamentar una ciencia de la mente. Ese tipo de fundamentación exige algo más que iluminaciones: exige experimentación. El notable éxito de la ciencia experimental en astronomía, física y química fue el acicate para que los que investigaban la mente idearan métodos experimentales para estudiar el comportamiento.

Esas indagaciones comenzaron con la idea de Darwin de que el comportamiento humano evolucionó a partir del repertorio conductual de nuestros antepasados animales. Y esa concepción dio origen, a su vez, a la idea de que podían utilizarse animales de experimentación como modelos para estudiar el comportamiento humano. El fisiólogo ruso Iván Pavlov y el psicólogo norteamericano Edward Thorndike pusieron a prueba en el laboratorio una noción filosófica enunciada en forma limitada por Aristóteles y elaborada luego por John Locke: que aprendemos mediante la asociación de ideas. Pavlov descubrió el condicionamiento clásico, forma de aprendizaje en la que se le enseña a un animal a asociar dos estímulos. Thorndike, por su parte, descubrió el condicionamiento instrumental, forma de aprendizaje en la que se le enseña a un animal a asociar una respuesta comportamental con sus consecuencias. Esos dos procesos sirvieron de fundamento para estudiar el aprendizaje y la memoria, no sólo en animales sino también en los seres humanos. Así, la suposición de Aristóteles y de Locke de que el aprendizaje implica asociación de ideas fue reemplazada por la comprobación empírica de que el aprendizaje se lleva a cabo mediante la asociación de dos estímulos o mediante la asociación de un estímulo y una respuesta.

Al estudiar el condicionamiento clásico, Pavlov descubrió dos formas de aprendizaje no asociativo: la habituación y la sensibilización, en las que el animal aprende las características de un único estímulo en lugar de aprender a asociar dos estímulos entre sí. En la habi-

tuación, el animal aprende a hacer caso omiso de un estímulo porque es trivial, mientras que en la sensibilización aprende a prestar atención a un estímulo porque es importante.

Los descubrimientos de Thorndike y de Pavlov tuvieron consecuencias extraordinarias en la psicología y dieron origen al conductismo, primera escuela empírica del aprendizaje. Según esta teoría, se podía estudiar el comportamiento con el mismo rigor que las ciencias naturales. En mi época de estudiante en Harvard, el exponente máximo de esta corriente era B. F. Skinner. Conocí su pensamiento por conversaciones con amigos que asistían a sus cursos. Skinner seguía los lineamientos filosóficos de los fundadores del conductismo, cuyo efecto fue estrechar la noción de conducta sosteniendo que una psicología verdaderamente científica debía limitarse a los aspectos del comportamiento que pudieran observarse públicamente y cuantificarse objetivamente. No dejaban lugar para la introspección.

Como consecuencia, Skinner y los conductistas prestaron exclusiva atención al comportamiento observable y eliminaron de sus trabajos toda referencia a la vida mental y todo intento de introspección, pues eran cosas que no podían observarse, medirse o utilizarse para deducir reglas generales sobre la conducta. Consideraban que los sentimientos, los planes, los deseos, las motivaciones y los valores—los estados internos y las experiencias personales que constituyen nuestra humanidad y que el psicoanálisis ponía en primer plano—eran inaccesibles a la ciencia experimental e innecesarios para una ciencia de la conducta. Estaban convencidos de que todas las actividades psicológicas pueden explicarse cabalmente sin recurrir a esos procesos mentales.

El psicoanálisis que conocí gracias a los Kris estaba muy lejos del conductismo de Skinner. En realidad, Ernst Kris hizo enormes esfuerzos para analizar las diferencias y superarlas. Afirmaba, por ejemplo, que el psicoanálisis era interesante porque, como el conductismo, procuraba ser objetivo y rechazar las conclusiones que eran producto de la introspección. Freud sostenía que era imposible comprender los propios procesos inconscientes observándolos en uno mismo; sólo un observador neutral y capacitado, el psicoanalista, podía discernir el contenido del inconsciente de otra persona. También estaba

en favor de las pruebas experimentales observables, aunque pensaba que la conducta manifiesta era sólo una manera entre muchas de estudiar los estados internos, fueran éstos conscientes o inconscientes. Estaba tan interesado en los procesos internos que determinaban las respuestas de un individuo a ciertos estímulos como en las respuestas *per se*. Los psicoanalistas que aceptaban sus teorías argumentaban que, limitando el estudio del comportamiento a las acciones observables y medibles, los conductistas pasaban por alto las cuestiones más interesantes acerca de los procesos mentales.

Mi inclinación por el psicoanálisis aumentó en parte porque Freud era vienés y judío, y se había visto obligado a abandonar Viena. El hecho de leer sus obras en alemán me hizo anhelar esa vida intelectual de la que había oído hablar sin conocerla. Las conversaciones con los padres de Anna fueron aun más importantes que la lectura de Freud pues se trataba de gente muy interesante y llena de entusiasmo. Antes de casarse con Marianne y dedicarse al psicoanálisis, Ernst Kris gozaba ya de cierto renombre como historiador del arte y curador de arte y escultura del Kunsthistorisches Museum de Viena. Fue maestro del gran historiador del arte Ernst Gombrich, con quien colaboró después. Juntos hicieron importantes aportes al desarrollo de la moderna psicología del arte. Marianne Kris era una psicoanalista y profesora eminente, además de una persona sumamente cálida. Su padre había sido Oskar Rie, destacado pediatra amigo de Freud y médico de sus hijos. Marianne era amiga íntima de Anna, la talentosa hija de Freud, en cuyo honor le puso el nombre a mi novia.

Ernst y Marianne Kris fueron muy generosos conmigo y me alentaron mucho, como lo hacían con todos los amigos de su hija. Como los veía a menudo, también tuve contacto con algunos de sus colegas, los psicoanalistas Heinz Hartmann y Rudolph Lowenstein. Los tres hombres habían elaborado una nueva corriente dentro del psicoanálisis.

Cuando emigraron a los Estados Unidos, Hartmann, Kris y Lowenstein escribieron en conjunto una serie de artículos revolucionarios donde afirmaban que la teoría psicoanalítica había hecho demasiado hincapié en el papel que desempeñaban la frustración y la angustia en la formación del yo, componente del apa-

rato psíquico que, según Freud, estaba en contacto con el mundo externo. Sostenían que debía destacarse más el desarrollo cognitivo normal. Para poner a prueba sus ideas, Ernst Kris pidió con insistencia que se hicieran observaciones empíricas sobre el desarrollo normal de los niños. Tendió así un puente entre el psicoanálisis y la psicología cognitiva, ciencia incipiente en las décadas de 1950 y 1960, que otorgó un enfoque más empírico al psicoanálisis norteamericano. Participó personalmente en los estudios que se emprendieron en el Centro de Estudios de la Infancia de la Universidad de Yale.

Escuchando debates tan apasionantes, me convencí de que el psicoanálisis era un método fascinante para estudiar la mente y, quizás, el único posible. No sólo ofrecía un panorama sin igual de los aspectos racionales e irracionales de nuestras motivaciones y de la memoria consciente e inconsciente, sino que también brindaba una imagen de la índole sistemática del desarrollo cognitivo, del desarrollo de la percepción y del pensamiento. Paulatinamente comenzó a parecerme mucho más interesante como tema de estudio que la literatura europea y la historia intelectual.

En la década de 1950 se creía que el mejor camino para llegar a ser psicoanalista era seguir la carrera de medicina, recibirse de médico y capacitarse luego como psiquiatra, posibilidad que jamás había pensado para mí. Pero la muerte de Karl Vietor había dejado un vacío de dos años enteros en mi programa de estudios. Así, casi por impulso, en el verano de 1951 seguí un curso elemental de química, materia imprescindible para la carrera de medicina. Mi plan era seguir los cursos de física y biología en el último año, mientras escribía la tesis, y cumplimentar el requisito final de la Facultad de Medicina –la química orgánica– luego de graduarme en Harvard.

Durante ese verano compartí una casa con cuatro personas que terminaron siendo amigos para toda la vida: Henry Nunberg, primo de Ana e hijo de otro gran psicoanalista –Herman Nunberg–, Robert Goldberger, James Schwartz y Robert Spitzer. Pocos meses después, teniendo como únicos antecedentes el curso de química que había hecho y mi rendimiento en los primeros años de la universi-

dad, me aceptaron en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, con la condición de que terminara las materias que me faltaban antes de inscribirme, en el otoño de 1952.

Ingresé a la Facultad de Medicina con la intención de dedicarme al psicoanálisis y seguí con ese plan durante las prácticas hospitalarias y la residencia en psiquiatría. No obstante, cuando estaba en el último año de las prácticas, me interesé sobremanera en los fundamentos biológicos de la clínica y decidí estudiar la biología del cerebro. Una de las razones que me motivaron a hacerlo fue haber disfrutado enormemente del curso de anatomía cerebral que seguí durante el segundo año en la facultad. Louis Housman, profesor de la materia, nos pidió que construyéramos con arcilla de distintos colores una maqueta del cerebro que debía ser cuatro veces mayor que el cerebro humano. Mis compañeros escribieron después en el anuario de nuestro curso que “ese modelo de arcilla despertó en nosotros el aletargado germen de la creatividad, de suerte que aun los más torpes construimos un cerebro de varios colores”.

Mientras construía el modelo, percibí por primera vez cómo se unen el cerebro y la médula espinal para constituir el sistema nervioso (figura 3.2). Advertí que el sistema nervioso central es una estructura bilateral, esencialmente simétrica, que consta de distintas partes, cada una con un nombre misterioso, como hipotálamo, tálamo, cerebelo o amígdala. La médula espinal contiene la maquinaria necesaria para los reflejos simples. Hausman comentó que observando la médula se puede llegar a comprender en pequeño cuál es la finalidad del sistema nervioso central: recibir información sensorial proveniente de la piel a través de haces de larguísimas fibras nerviosas, denominadas axones, y transformarla en órdenes motoras coordinadas que se transmiten a los músculos por medio de otros haces de axones.

La médula espinal se extiende hacia arriba, hacia el cerebro, y se transforma en el tallo cerebral (figura 3.3), estructura que lleva la información sensorial a regiones superiores del cerebro y transmite órdenes motoras provenientes de ellas hacia abajo, hacia la médula espinal. El tallo cerebral también regula la atención. Por encima de él, se ubican el hipotálamo, el tálamo y los hemisferios cerebrales, cuya superficie está envuelta en una cubierta externa llena

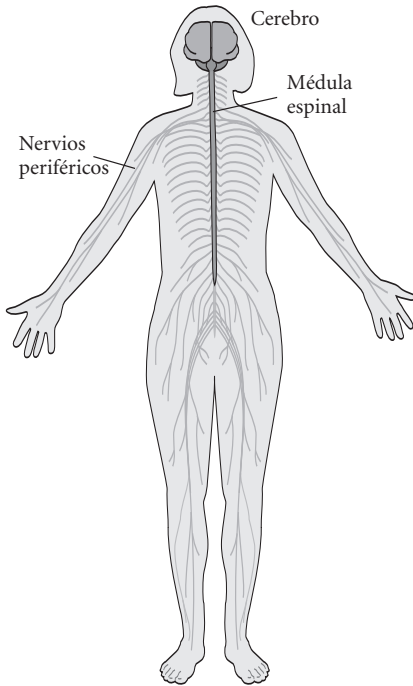


Figura 3.2. El sistema nervioso central y el periférico. El sistema nervioso central, constituido por el cerebro y la médula espinal, tiene simetría bilateral. La médula recibe información sensorial proveniente de la piel a través de haces de largos axones que inervan la piel. También envía órdenes motoras a los músculos a través de los axones de las neuronas motoras. Los receptores sensoriales y los axones motores forman parte del sistema nervioso periférico.

de pliegues, la corteza o córtex. La corteza cerebral interviene en las funciones mentales superiores: la percepción, la acción, el lenguaje y la planificación. En la profundidad de los hemisferios hay tres estructuras: los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala (figura 3.3). Los ganglios basales intervienen en la regulación de las funciones motoras; el hipocampo, en ciertos aspectos del almacenamiento de la memoria; y la amígdala coordina las respuestas autónomas y endócrinas vinculadas con estados emotivos.

No era fácil ver el cerebro, aunque en realidad sólo fuera un modelo de arcilla, sin preguntarse dónde estaban el yo, el ello y el superyó de Freud. Sagaz conocedor de la anatomía del cerebro, Freud se había referido en repetidas ocasiones de la importancia de la biología cerebral para el psicoanálisis. En 1914, por ejemplo, escribió en el ensayo *Introducción al narcisismo*: “habremos de recordar que todas nuestras ideas provisionarias psicológicas habrán de ser adscritas alguna vez a substratos orgánicos”, y en 1920 volvió a decir en *Más allá del principio del placer*:

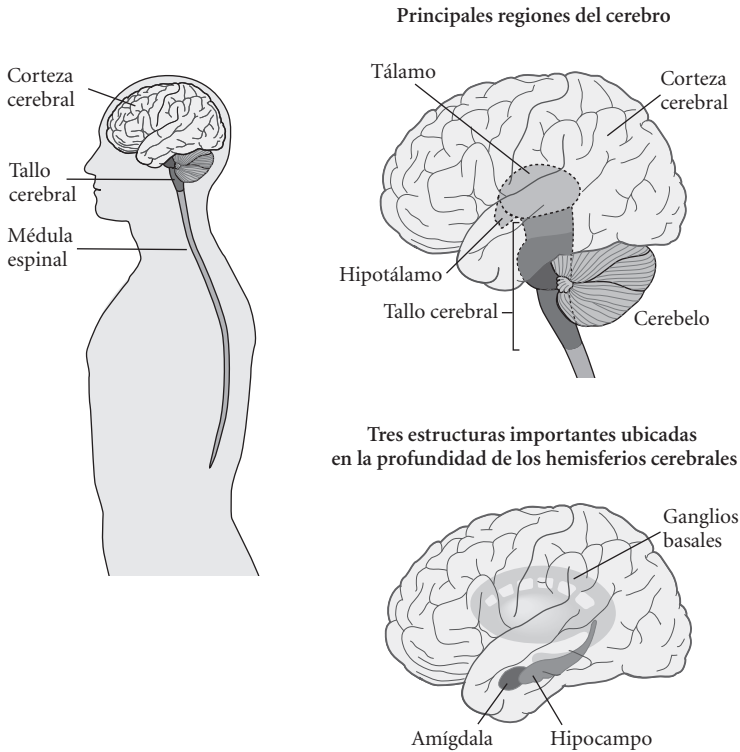


Figura 3.3. El sistema nervioso central

Es probable que los defectos de nuestra descripción desaparecieran si en lugar de los términos psicológicos pudiéramos usar ya los fisiológicos o químicos.*

Aunque en la década de 1950 la mayoría de los psicoanalistas no concebía la mente en términos biológicos, algunos habían empezado a debatir la biología del cerebro y su importancia potencial para el psicoanálisis. Conocí a tres de ellos por intermedio de los Kris: Lawrence Kubie, Sidney Margolin y Mortimer Ostow. Después de conversar con cada uno por separado, en el otoño de 1955 decidí

* Citamos en castellano según la edición de las *Obras completas* de Freud, traducción directa del alemán de Luis López Ballesteros. [N. de la T.]

seguir un curso optativo con el neurólogo Harry Grundfest en la Universidad de Columbia. En aquellos años, la ciencia del cerebro no era una disciplina importante en ninguna Facultad de Medicina de los Estados Unidos y no había nadie en la NYU que enseñara los fundamentos de la ciencia neural.

Para tomar esta decisión, conté con el pleno apoyo de Denise Bystryn, una francesa sumamente atractiva y muy vivaz en el aspecto intelectual con quien había empezado a salir. Mientras estaba en el curso de anatomía de Hausman, Anna y yo comenzamos a alejarnos. Nuestra relación, tan especial para los dos cuando estábamos juntos en Cambridge, ya no fue tan satisfactoria con ella en Cambridge y yo en Nueva York. Por otra parte, nuestras respectivas inquietudes tomaron rumbos distintos. Nos separamos en septiembre de 1953, poco después de que Anna terminara sus estudios en Radcliffe. Actualmente, es una psicoanalista de éxito en Cambridge.

Después de esa separación tuve dos relaciones serias pero breves, cada una de las cuales duró un año. Conocí a Denise cuando se estaba desmoronando la segunda relación. Sabía de su existencia por un amigo común, y la llamé para invitarla a salir. A medida que hablábamos, me dejó bien en claro que estaba muy ocupada y que no tenía especial interés en verme. Así y todo, insistí recurriendo a distintos pretextos. Pero fue en vano. Casi al final, dije al pasar que había nacido en Viena y, súbitamente, su tono de voz cambió. Debe haber pensado que salir con un europeo no era una pérdida de tiempo y aceptó que la siguiera viendo.

Un día, pasé a buscarla por su departamento de West End Avenue y le pregunté si quería ir al cine o al mejor bar de la ciudad. Eligió el bar, de modo que la llevé al departamento de la calle 31, cerca de la Facultad de Medicina, que compartía con mi amigo Robert Goldberger. Cuando nos mudamos allí con Robert, lo refaccionamos y construimos un bar muy bonito, sin duda el mejor de todo nuestro círculo. Bob era un especialista en whiskies y tenía toda una colección, incluso algunos de una sola malta.

Denise quedó muy impresionada con nuestras habilidades de ebánistas (en su mayor parte de Bob), pero no tomaba whisky, de modo que tuve que descorchar un chardonnay. Pasamos una velada deli-

ciosa; le hablé de la Facultad de Medicina y me contó cómo era su posgrado en sociología en Columbia. Su campo específico de interés era el uso de métodos cuantitativos para estudiar las modificaciones en la conducta humana a lo largo del tiempo. Muchos años después, empleó la metodología que había ideado para analizar el consumo de drogas entre los adolescentes. Ese trabajo epidemiológico fue todo un hito porque sentó las bases para la teoría del efecto “*gateway*”, según la cual el consumo de estupefacientes se desenvuelve en etapas progresivas que descansan sobre secuencias del desarrollo.

Nuestro noviazgo fue sorprendente por lo plácido. En Denise, la inteligencia y la curiosidad se combinaban admirablemente con la capacidad para embellecer la vida cotidiana. Era una excelente cocinera, tenía muy buen gusto para vestir –incluso se cosía parte de la ropa– y le gustaba adornar los ambientes con jarrones, lámparas y obras de arte que daban vida a su hogar. Así como Anna había influido sobre mi pensamiento acerca del psicoanálisis, Denise influyó sobre mi pensamiento acerca de la ciencia empírica y la calidad de vida.

Además, consolidó en mí la conciencia de ser judío y sobreviviente del Holocausto. Su padre, ingeniero mecánico de mucho talento, proveniente de una familia de rabinos y estudiosos de la ley mosaica, había seguido estudios rabínicos en Polonia. Huyó de Polonia a los 21 años y vivió algún tiempo en Caen, ciudad de Normandía donde estudió matemáticas e ingeniería. Aunque se volvió agnóstico y dejó de ir a la sinagoga, conservó una enorme biblioteca de textos religiosos hebreos, entre los cuales estaba la *Mishná* y una edición del Talmud impresa en Vilna.

Los Bystryn pasaron toda la guerra en Francia. La madre de Denise ayudó a su marido a escapar de un campo de concentración francés y después sobrevivieron escondiéndose de los nazis en la pequeña ciudad de St.-Céré, situada en la región sudoeste del país. Denise estuvo separada de sus padres durante buena parte de ese tiempo, escondida en un convento católico de Cahors, a unos setenta kilómetros de distancia. Si bien las circunstancias de su vida habían sido mucho más difíciles que las mías, nuestras experiencias se parecían en diversos aspectos. Con los años, el recuerdo de lo que habíamos

padecido en la Europa dominada por Hitler no se borró y fue algo que contribuyó a unirnos.

Había un incidente de la vida de Denise que dejó en mí una impresión indeleble. En los pocos años que pasó en el convento, nadie más que la Madre Superiora supo que era judía y nadie ejerció presión sobre ella para que se convirtiera. No obstante, Denise se sentía incómoda frente a sus compañeras porque era diferente: no se confesaba, no comulgaba ni asistía a misa los domingos. Su madre, que se llamaba Sara, empezó a inquietarse por la situación temiendo que se descubriera su verdadera identidad y corriera peligro. Conversó al respecto con el padre de Denise y decidieron bautizarla.

Sara viajó los setenta kilómetros que la separaban del convento de Cahors, haciendo parte del recorrido en ómnibus y otra parte a pie. Cuando llegó, se quedó plantada frente a las pesadas y oscuras puertas de madera y estuvo a punto de golpear para que le abrieran, pero a último momento no tuvo presencia de ánimo para que se concretara una decisión tan aciaga. Dio media vuelta sin entrar al convento y volvió caminando a su casa, segura de que el marido se iba a enfurecer con ella por no haber protegido a la hija. Cuando llegó a la casa, descubrió en cambio que Iser se sentía aliviado con lo que había sucedido: todo el tiempo que duró la ausencia de Sara, lo había obsesionado la idea de haber cometido un error accediendo a la conversión de Denise. Pese a que Iser no era creyente, tanto él como su mujer estaban orgullosos de ser judíos.

En 1949, Denise, su hermano y los dos padres se trasladaron a los Estados Unidos. Ella fue alumna del Lycée Français de Nueva York durante un año y luego ingresó a Bryn Mawr, a la edad de 17 años. Cuando terminó el *college*, tenía 19 años y se inscribió en la Universidad de Columbia para hacer estudios de posgrado en sociología. En 1955, cuando nos conocimos, había iniciado su trabajo de tesis en sociología médica bajo la dirección de Robert K. Merton, una de las grandes figuras de la sociología moderna y fundador de la sociología de la ciencia. La tesis de Denise consistía en un análisis de las decisiones que tomaban los estudiantes de medicina con respecto a su carrera profesional, análisis respaldado por una encuesta longitudinal empírica.



Figura 3.4. Denise en el día de nuestro casamiento, 1956. Tenía 23 años y estaba haciendo sus estudios de posgrado en sociología en la Universidad de Columbia. (Colección privada de Eric Kandel.)

Pocos días después de recibirme de médico, en junio de 1956, nos casamos (figura 3.4). Después de una breve luna de miel en Tanglewood, Massachusetts, durante la cual estudié algún tiempo para los exámenes de habilitación profesional—cosa que Denise siempre me recuerda—, inicié un año de práctica profesional en el Hospital Montefiore de la ciudad de Nueva York mientras ella seguía sus investigaciones de doctorado en Columbia.

Denise sentía tal vez más intensamente que yo mismo que la idea de estudiar los fundamentos biológicos de la mente era audaz y original, y por eso me empujó a analizarla. Pero yo estaba preocupado: ninguno de los dos tenía respaldo económico y yo pensaba que era fundamental tener un consultorio particular para sostenernos. Sin embargo, la cuestión del dinero no le importaba. El padre, muerto un año antes de que nos conociéramos, le había aconsejado que se casara con un intelectual pobre porque, con toda seguridad, un hombre así iba a apreciar el conocimiento por encima de todo, esforzándose por alcanzar las más atrevidas metas académicas. Denise creía seguir ese consejo conmigo (sin duda se casó con un pobretón), de modo que siempre me alentó a tomar decisiones arriesgadas que allanaron el camino para que lograra algo nuevo y original.

Dos

La ciencia biológica [...] es realmente un dominio de infinitas posibilidades. Debemos esperar de ella los más sorprendentes esclarecimientos y no podemos adivinar qué respuesta dará, dentro de algunos decenios, a los problemas por nosotros planteados. Quizá sean dichas respuestas tales, que echen por tierra nuestro artificial edificio de hipótesis.

Sigmund Freud, *Más allá del principio del placer* (1920)*

* Citamos según la traducción de Luis López Ballesteros. [N. de la T.]

4

Una célula por vez

En el otoño de 1955 ingresé al laboratorio de Harry Grundfest en la Universidad de Columbia para desempeñarme allí durante un período optativo de seis meses durante el que esperaba aprender algo sobre las funciones cerebrales superiores. No imaginé que así me embarcaba en una carrera nueva y en una nueva forma de vida. Sin embargo, desde mi primera conversación con Grundfest tuve motivos para reflexionar. En esa charla le hablé de mi interés en el psicoanálisis y de mis esperanzas de averiguar en qué lugar del cerebro podían localizarse el yo, el ello y el superyó.

Mi deseo de hallar esas tres entidades psíquicas se había encendido al ver un diagrama que Freud había publicado cuando hizo una reseña de su nueva teoría estructural de la mente, desarrollada entre 1923 y 1933 (figura 4.1). Si bien la nueva teoría conservaba la división anterior entre funciones mentales conscientes e inconscientes, añadía tres entidades psíquicas que interactuaban entre sí: el yo, el ello y el superyó. Freud concebía la conciencia como la *superficie* del aparato mental. Sostenía que buena parte de las funciones mentales se halla sumergida por debajo de esa superficie, como la masa principal de un iceberg está sumergida bajo la superficie del océano. Cuanto mayor es la profundidad a la que se encuentra una función, tanto menos accesible es a la conciencia. El psicoanálisis era una manera de llegar a los estratos mentales sumergidos, los componentes preconcientes e inconscientes de la personalidad.

Lo que imprimió un giro espectacular al nuevo modelo de Freud fue la interacción postulada entre las tres entidades psíquicas. De hecho, Freud no definió el yo, el ello y el superyó como entidades

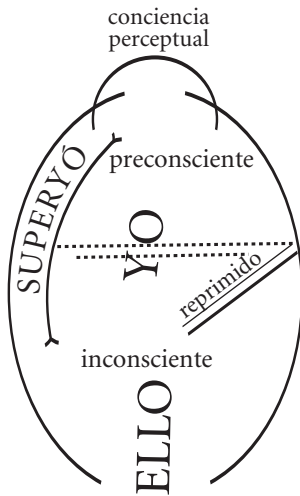


Figura 4.1. Teoría estructural de Freud.

Freud postuló tres estructuras psíquicas fundamentales: el yo, el ello y el superyó. El yo tiene un componente consciente (la conciencia perceptual, en la figura, *pcpt.-cs.*) que recibe información sensorial y está en contacto directo con el mundo externo, y un componente preconsciente que forma parte del procesamiento inconsciente pero tiene fácil acceso a la conciencia. Los componentes inconscientes del yo ejercen represiones y otro tipo de defensas para inhibir los impulsos instintuales del ello, generador de los instintos sexuales y de agresión. El yo responde también a las presiones del superyó, portador de los valores morales que en gran medida no es consciente. Las líneas de puntos indican las fronteras entre los procesos que son accesibles a la conciencia y los que son totalmente inconscientes. (Según *Nuevas lecciones introductorias al psicoanálisis* [1932].)

conscientes o inconscientes, sino como entidades que diferían en su estilo, su meta y sus funciones.

Según esa teoría estructural, el yo (el “yo” autobiográfico) es una entidad ejecutiva que cuenta con un componente consciente y otro que no lo es. El componente consciente está en contacto directo con el mundo externo por medio del aparato sensorial de la vista, el oído y el tacto; tiene que ver con la percepción, el razonamiento, la planificación de la acción y las experiencias de placer y de dolor. En sus trabajos, Hartmann, Kris y Lowenstein hicieron hincapié en que ese componente sin conflictos que es el yo funciona lógicamente y en que sus acciones se atienen al principio de realidad. El componente inconsciente del yo interviene en las defensas psicológicas (represión, negación y sublimación), mecanismos mediante los cuales el yo inhibe, canaliza y reorienta los impulsos instintuales sexuales y agresivos provenientes del ello, segunda entidad psíquica.

El ello, término que Freud tomó de Friedrich Nietzsche, es totalmente inconsciente. No está gobernado por la lógica ni por el principio de realidad sino por el principio hedonista de procurarse placer y evitar el dolor. Según Freud, el ello representa la mente primitiva del infante y es la única estructura mental presente ya en el momento

de nacer. La tercera entidad, el superyó, es el agente moral inconsciente, encarnación de nuestras aspiraciones.

Si bien Freud no tenía la pretensión de representar con su diagrama el mapa anatómico de la mente, ese esquema acicateó mi curiosidad por saber en qué recónditos pliegues del cerebro humano podían alojarse esas entidades psíquicas, así como antes también había azuzado la curiosidad de Kubie y Ostow. Como ya dije, esos dos psicoanalistas que tenían un ardiente interés por la biología me habían sugerido que estudiara con Grundfest.

Grundfest me escuchó pacientemente mientras yo hablaba de las ideas un tanto presuntuosas que abrigaba. Tal vez otro biólogo habría optado por rechazarme sin saber qué hacer con un estudiante de medicina tan ingenuo y mal encaminado. Pero no él. Me dijo que la posibilidad de comprender los fundamentos biológicos de la teoría estructural de Freud estaban fuera del alcance de la ciencia del cerebro de esa época. Antes bien, para comprender la mente había que estudiar el cerebro observando una célula por vez.

¡Una célula por vez! Al principio esas palabras me desalentaron. ¿Cómo se podían abordar las cuestiones psicoanalíticas relativas a las motivaciones inconscientes de la conducta o al desenvolvimiento de nuestra vida consciente estudiando el cerebro a escala de las células nerviosas individuales? No obstante, a medida que hablábamos recordé de pronto que en 1887, al comienzo de su carrera, Freud había procurado resolver los enigmas de la vida mental estudiando el cerebro y observando una célula por vez. Freud se inició como anatomista estudiando células nerviosas y se adelantó a muchos formulando un principio clave de lo que luego recibiría el nombre de doctrina de la neurona: que las células nerviosas son las piezas elementales que constituyen el cerebro. Sólo más tarde, cuando empezó a tratar pacientes en Viena, hizo sus monumentales descubrimientos sobre los procesos mentales inconscientes.

Me pareció una ironía sorprendente que Grundfest me sugiriera recorrer ese mismo camino en sentido contrario: partir de una perspectiva que iba de lo más general —la teoría estructural de la mente— para llegar al estudio particular de los elementos de señalización del sistema nervioso, el intrincado mundo de las células nerviosas. Harry Grundfest se ofrecía a hacer de cicerone en ese nuevo mundo.

En cuanto a mí, había procurado trabajar con Grundfest porque era el neurofisiólogo más entendido en su materia de toda la ciudad de Nueva York, y también el más interesante desde el punto de vista intelectual. De hecho, era uno de los mejores especialistas de todo el país. Tenía entonces 51 años y estaba en la cima de sus nada despreciables facultades intelectuales (figura 4.2).

Grundfest se había doctorado en zoología y fisiología en la Universidad de Columbia, en 1930, y allí siguió trabajando después. En 1935 se incorporó al Rockefeller Institute (hoy Universidad Rockefeller) para trabajar en el laboratorio de Herbert Gasser, uno de los primeros en estudiar el sistema de señales eléctricas de las células nerviosas, proceso fundamental para el funcionamiento del sistema nervioso.

En la época en que Grundfest se unió a su equipo, Gasser estaba en el pináculo de su carrera y acababan de nombrarlo presidente del Rockefeller Institute. En 1944, cuando Grundfest trabajaba aún en su laboratorio, Gasser recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

Cuando terminó su formación con Gasser, Grundfest había adquirido una amplia perspectiva biológica y tenía sólidos conocimientos de ingeniería eléctrica. Además, había alcanzado una comprensión firme de la biología comparada del sistema nervioso en distintos



Figura 4.2. Harry Grundfest (1904-1983), profesor de neurología de la Universidad de Columbia que me inició en la neurociencia. Me permitió trabajar en su laboratorio durante seis meses en los años 1955 y 1956, cuando apenas comenzaba mi último año en la Facultad de Medicina. (Colección privada de Eric Kandel.)

animales, desde invertebrados simples (langostas de río, langostas de mar, calamares y otros animales afines), hasta mamíferos. En esos tiempos había muy poca gente con conocimientos de esa índole. Como consecuencia, su universidad de origen volvió a contratarlo en 1945 para que dirigiera el nuevo laboratorio de neurofisiología del Instituto de Neurología del Colegio de Médicos y Cirujanos. Poco después de su regreso, comenzó su trabajo en colaboración con David Nachmansohn, bioquímico de renombre. Juntos estudiaron los cambios bioquímicos vinculados con el sistema de señales de las células nerviosas. El futuro de Grundfest parecía asegurado, pero no tardaron en aparecer nubes en su horizonte profesional.

En 1953, fue citado como testigo por la Subcomisión Permanente del Senado que encabezaba Joseph McCarthy. Durante la Segunda Guerra Mundial, Grundfest –radical sin pelos en la lengua– había trabajado en la unidad de investigaciones climáticas de los Laboratorios Signal, en Fuerte Monmouth, Nueva Jersey, donde se había dedicado al tratamiento de heridas y la regeneración nerviosa. McCarthy lo acusó de ser simpatizante comunista y sostuvo que él o sus amigos habían entregado información a la Unión Soviética durante la guerra. En las audiencias ante la comisión del senado, Grundfest declaró que no era comunista y se negó a dar otros pormenores sobre sus opiniones políticas y las de sus colegas invocando sus derechos según la Quinta Enmienda de la Constitución.

McCarthy no pudo aportar ni una sola prueba para respaldar su acusación. No obstante, Grundfest perdió los subsidios del Instituto Nacional de la Salud [National Institutes of Health, NIH] durante algunos años. Temiendo que su propia fuente de financiación gubernamental estuviera también en peligro, Nachmansohn le cerró las puertas del laboratorio que tenían en común y dio por terminado el trabajo en colaboración. Grundfest vio reducido su equipo de trabajo a sólo dos personas y su carrera habría sufrido mucho más si no hubiera sido por el firme apoyo que le brindó la dirección académica de Columbia.

El cercenamiento de sus posibilidades de investigación en un momento que, como se vio después, era la cumbre de su carrera científica fue devastador. Paradójicamente, esos acontecimientos me favorecieron: Grundfest tenía mucho más tiempo y dedicó una buena

parte de él a enseñarme en qué consistía la nueva ciencia del cerebro y a convencerme de que pronto dejaría de ser un campo descriptivo y desestructurado del conocimiento para convertirse en una disciplina coherente fundamentada en la biología celular. Aunque yo no sabía prácticamente nada de la biología celular moderna, de todos modos, el nuevo rumbo de las investigaciones celulares tal como las presentaba Grundfest despertó mi interés y azuzó mi imaginación. Empezaban a develarse para mí los misterios del funcionamiento cerebral mediante el estudio de una célula por vez.

Después de construir el modelo de arcilla cuando cursaba neuroanatomía, pensé siempre que el cerebro era un órgano distinto de los demás y que su funcionamiento difería del de otras partes del cuerpo. Desde luego, no estaba errado: ni el riñón ni el hígado pueden recibir y procesar los estímulos que llegan a los órganos de los sentidos; tampoco pueden sus células almacenar recuerdos ni recuperarlos, ni generar pensamiento consciente. Sin embargo, como bien me dijo Grundfest, todas las células comparten ciertos rasgos comunes. En 1839, los anatomistas Mattias Jakob Schleiden y Theodor Schwann formularon la teoría celular, según la cual todos los entes vivientes, desde los vegetales más simples hasta los complejos seres humanos, están constituidos por las mismas unidades básicas, las células. Si bien las células de distintos vegetales y animales difieren mucho en sus pormenores, todas comparten ciertas características comunes.

Según me explicó Grundfest, todas las células de un organismo multicelular están envueltas en una membrana de lípidos que las separa de las demás y del fluido extracelular que las baña. La membrana superficial de la célula es permeable a ciertas sustancias, lo que permite que haya intercambio de nutrientes y de gases entre el interior de la célula y el fluido que la rodea. En el interior de la célula está el núcleo, que tiene a su vez una membrana y está rodeado por el fluido intracelular que llamamos citoplasma. El núcleo contiene los cromosomas, largas y finas estructuras de ADN donde se ensartan los genes, como las cuentas de un rosario. Además de controlar la capacidad de reproducción de la célula, los genes le indican qué proteínas debe fabricar para llevar a cabo sus diversas actividades.

La maquinaria concreta para fabricar proteínas está en el citoplasma. Vista desde esta compleja perspectiva, la célula es la unidad fundamental de la vida, elemento estructural y funcional de todos los tejidos y todos los órganos vegetales y animales.

Además de sus características biológicas comunes, todas las células tienen funciones específicas. Las células del hígado, por ejemplo, llevan a cabo actividades digestivas, mientras que las del cerebro tienen métodos particulares para procesar información y comunicarse entre sí. Las interacciones entre las células nerviosas del cerebro les permiten formar circuitos enteros que portan información y la transforman. Las funciones específicas, subrayaba Grundfest, hacen que las células hepáticas sean excepcionalmente aptas para metabolizar y que las células cerebrales sean excepcionalmente aptas para procesar información.

Yo sabía todo esto por los cursos que había seguido en la Universidad de Nueva York y por la bibliografía que había tenido que leer, pero nada de ello despertó mi curiosidad ni me importó demasiado hasta que Grundfest esbozó para mí el panorama total. La célula nerviosa no es sólo una maravillosa entidad biológica: es la clave para comprender cómo funciona el cerebro. Las enseñanzas de Grundfest comenzaban a dejar huella en mí, así como sus inspiradas ideas sobre el psicoanálisis. Me convencí de que antes de que pudiéramos comprender en términos biológicos cómo funciona el yo era necesario entender cómo funciona la célula nerviosa.

Grundfest ponía el acento en la importancia de comprender cómo funcionan las células nerviosas, lo que resultó fundamental para mis estudios posteriores sobre el aprendizaje y la memoria; su insistencia en un enfoque celular de las funciones cerebrales fue decisiva para el nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Si se consideran las cosas desde hoy y se toma en cuenta que el cerebro humano está constituido por 100.000 millones de neuronas, resulta sorprendente lo mucho que se ha aprendido en los últimos cincuenta años acerca de la actividad mental gracias al estudio de las células cerebrales de manera individual. Los estudios sobre las células nos permitieron vislumbrar los fundamentos biológicos de la percepción, el movimiento voluntario, la atención, el aprendizaje y la memoria.

La biología de las células nerviosas se fundamenta en tres principios que surgieron en su mayor parte durante la primera mitad del siglo xx y que hasta hoy constituyen el núcleo de lo que sabemos sobre la organización funcional del cerebro. La *doctrina de la neurona* (la teoría celular en lo que concierne al cerebro) sostiene que la célula nerviosa o neurona es la unidad estructural del cerebro y su elemento unitario de señalización. La *hipótesis iónica* incumbe a la transmisión de información en el interior de la célula nerviosa. Describe los mecanismos utilizados por la célula para generar señales eléctricas—denominadas potenciales de acción— que pueden propagarse en su interior a una distancia considerable. La *teoría química de la transmisión sináptica* concierne a la transmisión de información entre células nerviosas. Describe cómo se comunica una célula nerviosa con otra liberando una señal química llamada neurotransmisor: la segunda célula reconoce la señal y responde a ella mediante una molécula específica de su membrana superficial, que recibe el nombre de receptor. Los tres conceptos tienen que ver con las células nerviosas individualmente.

El hombre que hizo posible el estudio celular de la vida mental fue Santiago Ramón y Cajal, neuroanatomista contemporáneo de Freud (figura 4.3). Cajal sentó los cimientos de la investigación moderna sobre el sistema nervioso y puede afirmarse que fue el más grande de todos los científicos que estudiaron el cerebro. Su primera vocación fue la pintura y por ese motivo, como pretendía conocer a fondo el cuerpo humano, estudió anatomía con su padre, que era cirujano, quien le daba clases con huesos desenterrados de un cementerio antiguo. Fascinado con esos restos de esqueletos, Cajal abandonó la pintura por la anatomía y, luego, por la anatomía del cerebro. Con respecto al cerebro, lo movía la misma curiosidad que acicateó a Freud y que muchos años después impulsó mis propios estudios: quería idear una “psicología racional” y pensaba que el primer paso era adquirir un conocimiento pormenorizado de la anatomía celular del cerebro.

En esta empresa lo ayudó su prodigiosa capacidad para inferir las propiedades de las células nerviosas vivas a partir de imágenes estáticas de células nerviosas muertas. Ese increíble salto de la imaginación, producto quizá de sus aptitudes artísticas, le permitió cap-



Figura 4.3. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), gran neuroanatomista español, formuló la doctrina de la neurona, fundamento de todo el pensamiento moderno sobre el sistema nervioso. (Cortesía del Instituto Cajal.)

tar y describir en términos vívidos y en bellísimos dibujos la naturaleza esencial de las observaciones que hacía. El afamado psicólogo británico Charles Sherrington diría después de él que “al describir lo que veía en el microscopio, [Cajal] hablaba como si estuviera viendo una escena viva. Ese talento era tanto más sorprendente porque [...] sus preparados eran todos de tejidos muertos y fijados”. Sherrington continúa así su relato:

Al principio, las vívidas descripciones antropomórficas de lo que Cajal veía en los cortes de cerebro fijados y teñidos resultaban demasiado asombrosas para aceptarlas sin más. Hablaba de lo que se veía en el microscopio como si fuera una escena viva

en la que deambulaban seres que sentían y obraban y actuaban y tenían esperanzas como nosotros. [...] Con la fibra que proyectaba, una célula nerviosa “buscaba a tientas a otra” (!) [...] Escuchándolo, me preguntaba en qué medida esa capacidad para la descripción antropomórfica no hacía a su éxito como investigador. Nunca conocí a nadie en quien fuera tan prodigiosa.

Antes de que Cajal empezara a trabajar, los biólogos se sentían muy confundidos por la forma de las células nerviosas. A diferencia de la mayoría de las células corporales, que tienen una forma simple, las células nerviosas tienen formas muy irregulares y están rodeadas por multitud de prolongaciones sumamente delgadas conocidas entonces como “procesos”. Los biólogos no sabían si formaban parte de la célula nerviosa pues no había manera de determinar si provenían de un cuerpo celular o llevaban a otro, de suerte que era imposible saber de dónde venían y adónde iban. Además, esas ramificaciones eran tan delgadas (un centésimo del espesor de un cabello humano, aproximadamente) que ningún aparato tenía resolución suficiente para que pudiera verse la membrana superficial. Por esa razón, muchos neuroanatomistas—Camillo Golgi entre ellos—llegaron a la conclusión de que las prolongaciones carecían de membrana. Además, como el entramado que rodeaba una célula nerviosa era contiguo a los entramados que rodeaban a otras células, Golgi pensó que los citoplasmas de esas ramificaciones se entreveraban libremente formando una red nerviosa conectada sin soluciones de continuidad, similar a la tela de una araña, a través de la cual las señales circulaban simultáneamente en todas las direcciones. Por consiguiente, argumentaba Golgi, la unidad fundamental del sistema nervioso debía ser la red nerviosa que se comunicaba libremente y no la célula nerviosa individual.

En la década de 1890, Cajal intentó hallar un método mejor para ver la célula nerviosa en su totalidad. Para ello, combinó dos estrategias de investigación. En primer lugar, decidió estudiar las células nerviosas de embriones en lugar de animales adultos, pues en los embriones el número de células es pequeño, la densidad celular es menor y las ramificaciones son más cortas. De ese modo, podía observar árboles aislados en medio de la espesura de la selva celular del

cerebro. La segunda estrategia consistía en utilizar un método de tinción con cromato de plata desarrollado por Golgi. Por razones desconocidas hasta el día de hoy, con ese método la tinción es en buena medida aleatoria, pues sólo se colorea caprichosamente una neurona entre muchas otras: menos del 1% del número total en cuestión. Sin embargo, cada neurona así coloreada queda teñida en su totalidad y permite que el observador vea el cuerpo neuronal y todas sus ramificaciones. En el cerebro embrionario, la célula coloreada de esa manera se destacaba en medio de la selva sin tinción como un arbolito de Navidad iluminado. He aquí las propias palabras de Cajal:

Puesto que la selva adulta resulta impenetrable e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, en estado de vivero? [Si se elige bien el estado de desarrollo], las células nerviosas relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte; las ramificaciones terminales del cilindroeje dibújense clarísimas perfectamente libres.

La aplicación de esas dos estrategias combinadas reveló que, pese a su forma compleja, las células nerviosas son entidades individuales y coherentes (figura 4.4). Las ramificaciones que las rodean no son independientes: provienen directamente del cuerpo celular. Es más, en un todo de acuerdo con la teoría celular, la totalidad de la célula nerviosa, incluidas las ramificaciones, está envuelta en una membrana superficial. Cajal prosiguió discriminando entre dos tipos distintos de ramificaciones: los axones y las dendritas, y dio el nombre de *neurona* a esa concepción tripartita de la célula nerviosa. Con raras excepciones, todas las células nerviosas del cerebro tienen un cuerpo celular o soma que contiene un núcleo, un único axón y muchas dendritas de finísimo espesor.

El axón de una neurona típica parte de un extremo del soma y puede tener una extensión de varios pies. A menudo, a distintas distancias de su origen se subdivide en varias ramas en cuyo extremo hay diminutas ramificaciones llamadas terminales. Habitualmente, las dendritas están situadas en el extremo opuesto al axón (figura 4.5). Tienen muchas ramificaciones que forman una estructura arbórea que se aleja del cuerpo celular y se despliega sobre una región

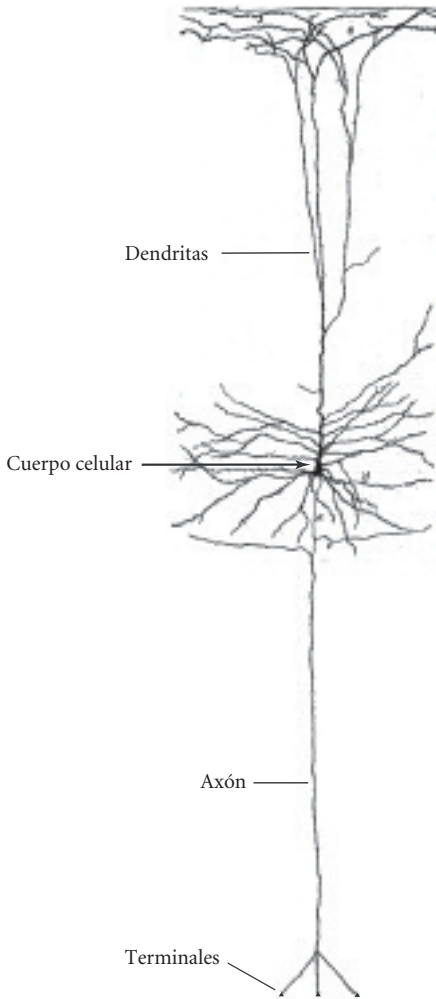


Figura 4.4. Neurona del hipocampo, según un dibujo de Cajal. Cajal advirtió que tanto las dendritas (arriba) como el axón (abajo) son extensiones del cuerpo celular y que la información fluye desde las dendritas hacia el axón. El dibujo que presentamos es una modificación del original de Cajal. (Adaptado de la “Figura 23” de *Cajal on the Cerebral Cortex*, recopilación y traducción al inglés de Javier DeFelipe y Edward Jones, ©Oxford University Press, Inc., 1988. Con la debida autorización de Oxford University Press, Inc.)

bastante amplia. Algunas neuronas del cerebro humano llegan a tener cuarenta ramificaciones dendríticas.

En la década de 1890, Cajal reunió sus observaciones y formuló los cuatro principios que constituyen la doctrina de la neurona, teoría de la organización neural que desde entonces gobierna nuestra comprensión del cerebro.

Según el primer principio, la neurona es el elemento estructural y funcional fundamental del cerebro; en otras palabras, es la pieza

constitutiva de su estructura y la unidad elemental en la transmisión de señales. Más aun, Cajal dedujo que los axones y las dendritas desempeñan papeles muy distintos en ese proceso de transmisión de señales: la neurona utiliza las dendritas para recibir señales de otras células nerviosas y emplea el axón para enviar información a otras células.

En segundo lugar, Cajal infirió que las terminales del axón de una neurona sólo se comunican con las dendritas de otra en lugares especializados que luego Sherrington denominó sinapsis (palabra que proviene del verbo griego *sinaptein*, que significa unir dos cosas). Cajal supuso, además, que la sinapsis entre dos neuronas se caracteriza por un espacio diminuto que hoy llamamos hendidura sináptica, espacio en el que las terminales del axón de una célula –que Cajal llamó terminales presinápticas– se extienden hacia las dendritas de otra, aunque no llegan a tocarlas (figura 4.5B). Así, como ocurre cuando una persona susurra al oído de otra, la comunicación sináptica entre las neuronas consta de tres componentes básicos: la terminal presináptica del axón, que envía señales (en nuestra analogía, los labios); la hendidura sináptica (que correspondería al espacio entre los labios y el oído) y el lugar postsináptico de la dendrita que recibe las señales (el oído).

En tercer lugar, Cajal formuló el principio de especificidad de la conexión, según el cual las neuronas no establecen conexiones indiscriminadamente. Antes bien, cada célula nerviosa forma sinapsis y se comunica con determinadas células y no con otras (figura 4.5C). Cajal recurrió a este principio para mostrar que las células nerviosas se vinculan entre sí mediante vías específicas que denominó circuitos neurales. Las señales recorren esos circuitos siguiendo vías previsibles.

Habitualmente, a través de sus numerosas terminales presinápticas, una neurona se pone en contacto con las dendritas de muchas células que son el destino de sus señales. Así, una única neurona puede difundir la información que ha recibido a muchas células de destino, ubicadas a veces en distintas regiones del cerebro. A la inversa, las dendritas de una célula de destino pueden recibir información proveniente de las terminales presinápticas de cierto número de neuronas diferentes. De este modo, una neurona puede integrar infor-

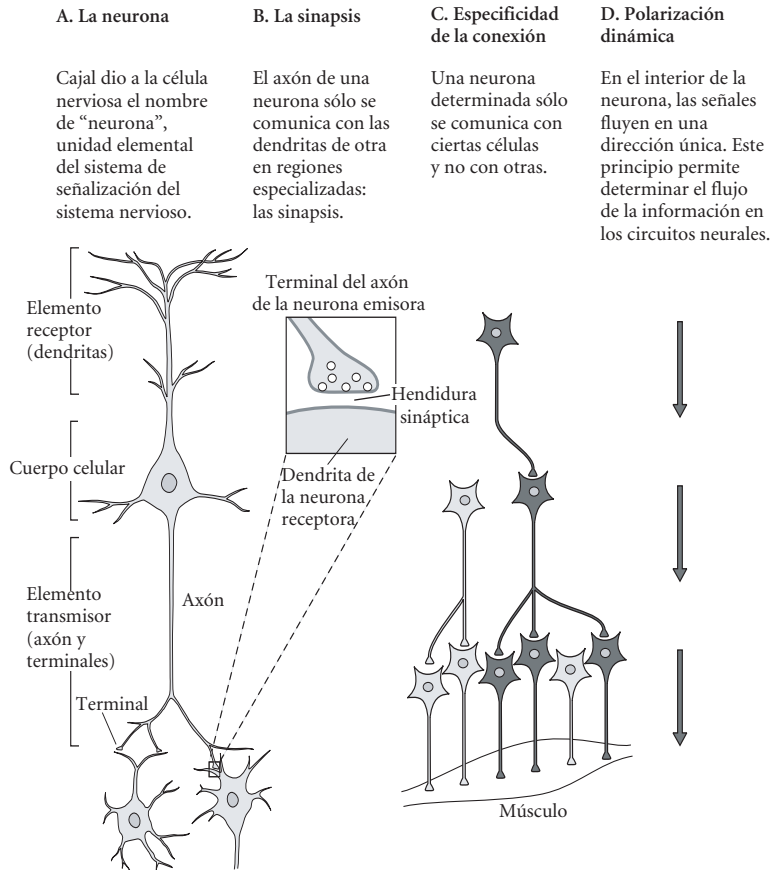


Figura 4.5. Los cuatros principios de la organización neural propuestos por Cajal.

mación que proviene de un número de neuronas diferentes, incluso de algunas que están ubicadas en otras regiones del cerebro.

Conforme a esta idea sobre la transmisión de las señales, Cajal concibió el cerebro como un órgano constituido por circuitos específicos y previsibles, en oposición a la concepción anterior que lo veía como una red nerviosa difusa en la que todo tipo de interacciones imaginables podían producirse en cualquier lugar.

Dando un prodigioso salto intuitivo, Cajal arribó por fin al cuarto principio, el de polarización dinámica: en un circuito neural, las señales avanzan en una sola dirección (figura 4.5D). La información

fluye desde las dendritas de una célula determinada hacia su cuerpo, luego a lo largo del axón hacia las terminales presinápticas, atraviesa después la hendidura sináptica para alcanzar las dendritas de otra célula, lugar donde el proceso se reitera. El principio de transmisión de las señales en un sentido único tenía una importancia enorme porque vinculaba los componentes de la célula nerviosa con una única función: la transmisión de señales.

Los principios de especificidad de la conexión y el de flujo de las señales en un sentido único dieron origen a un conjunto de reglas que se utilizan desde los tiempos de Cajal para trazar mapas del flujo de señales entre las células nerviosas. Los esfuerzos realizados para esbozar los circuitos neurales recibieron otro impulso decisivo cuando Cajal demostró que los circuitos del cerebro y de la médula espinal contienen tres clases principales de neuronas, cada una de las cuales desempeña una función específica. Las *neuronas sensoriales*, ubicadas en la piel y en diversos órganos de los sentidos, responden a un tipo específico de estímulo proveniente del mundo externo –presión mecánica (en el caso del tacto), luz (en la vista), ondas sonoras (en el oído) o determinadas sustancias químicas (en el caso del olfato y el gusto)– y envían esa información al cerebro. Las *neuronas motoras* proyectan sus axones fuera del tallo cerebral y la médula hacia las células efectoras –las células musculares y glandulares, por ejemplo– para controlar su actividad. Las *interneuronas*, que son las más numerosas en el cerebro, actúan como relevos entre las neuronas sensoriales y las motoras. De este modo, Cajal estuvo en condiciones de seguir la pista del flujo de la información: desde las neuronas sensoriales de la piel hacia la médula, de allí hacia las interneuronas y desde estas últimas hacia las neuronas motoras que emiten las órdenes de movimiento para las células musculares (figura 4.6). Cajal llegó a todas estas conclusiones intuitivas observando células de ratas, de monos, y también humanas.

Con el tiempo, fue evidente que cada tipo de célula tiene características bioquímicas específicas y puede quedar afectada por diferentes estados patológicos. Así, por ejemplo, las neuronas sensibles de la piel y las articulaciones se ven afectadas en las últimas etapas de la sífilis; el mal de Parkinson ataca cierta clase de interneuronas, mientras que la poliomielitis y la esclerosis lateral amiotrófica des-

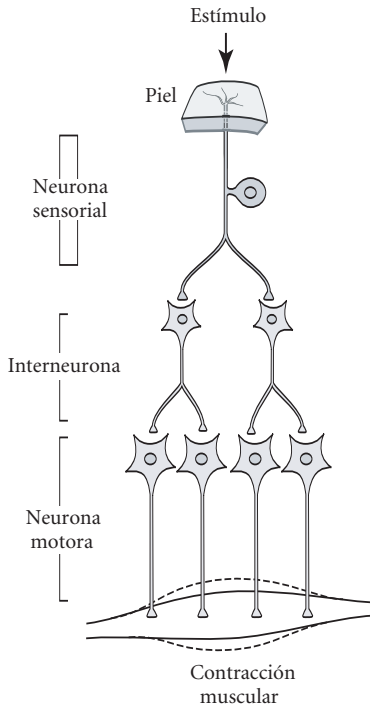


Figura 4.6. Tres grandes tipos de neuronas, según la descripción de Cajal. Cada clase de neuronas del cerebro y la médula espinal tiene una función específica. Las neuronas sensoriales responden a estímulos del mundo externo. Las neuronas motoras controlan la actividad de las células musculares y glandulares. Las interneuronas hacen las veces de relevos entre las neuronas sensoriales y las motoras.

truyen selectivamente las neuronas motoras. En realidad, algunas enfermedades son tan específicas que sólo afectan determinadas partes de la neurona: la esclerosis múltiple afecta a ciertos tipos de axones; la enfermedad de Gaucher sólo afecta el cuerpo celular; el síndrome del cromosoma X frágil* afecta a las dendritas; la toxina botulínica afecta a las sinapsis.

En 1906, Cajal recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus revolucionarios descubrimientos, premio que compartió con Golgi, cuyo método de tinción celular le permitió llevar a término sus investigaciones.

Una de las ironías de la historia de la ciencia es que Golgi, cuya técnica había allanado el camino para los deslumbrantes descubrimientos de Cajal, mantuvo su vehemente desacuerdo con las inter-

* Denominado también síndrome de Martin-Bell o síndrome del marcador X.
[N. de la T.]

pretaciones de Cajal y jamás aceptó ningún aspecto de la doctrina neuronal. De hecho, aprovechó la tribuna que le ofrecía la ceremonia del Premio Nobel para reiterar sus ataques a aquélla. Comenzó diciendo una vez más que siempre se había opuesto a la doctrina neuronal y que “la opinión general confirma que ya no está tan en boga”. Y prosiguió así: “En mi opinión, a partir de todo lo que se ha dicho no se puede extraer ninguna conclusión a favor o en contra de la doctrina neuronal”. Sostuvo después que el principio de polarización dinámica era un error y que era incorrecto pensar que los elementos de un circuito neural se conectaban entre sí de una manera precisa, así como afirmar que distintos circuitos neurales tenían funciones diferentes en cuanto al comportamiento.

Hasta la fecha de su muerte, ocurrida en 1926, Golgi siguió pensando, erróneamente, que las células nerviosas no son unidades independientes. Por su parte, Cajal comentó más tarde: “Qué cruel ironía del destino la de juntar, como hermanos siameses unidos por la espalda, a adversarios científicos de carácter tan contrastante”.

La controversia revela varias cosas interesantes acerca de la sociología de la ciencia, que tuve ocasión de comprobar repetidas veces durante mi carrera. Ante todo, hay científicos, como Golgi, que son muy sólidos en el aspecto técnico aunque no tienen necesariamente una comprensión profunda de las cuestiones biológicas que estudian. En segundo lugar, es posible que haya desacuerdo, incluso entre los mejores científicos, en especial en las etapas iniciales de un descubrimiento.

A veces, las polémicas que comienzan como diferencias científicas adquieren un matiz de encono personal, como fue el caso de Golgi. Lo único que demuestran esas situaciones es que las cualidades que acompañan la competencia –ambición, orgullo y afán de venganza– son tan innegables entre los científicos como la generosidad y la capacidad de compartir. Hay una razón clara para que así sea. El objetivo de la ciencia es descubrir la verdad, lo que implica prioridad, la capacidad de llegar primero. Viene al caso lo que escribió Alan Hodgkin, quien formuló la hipótesis iónica: “Si él único móvil de los hombres que se dedican a la ciencia básica fuera la curiosidad, deberían sentirse muy complacidos cuando alguna otra persona resuelve el problema en el que están trabajando... sin embargo,

ésa no es la reacción habitual”. Sólo los que han hecho aportes originales al acervo común de conocimientos reciben el reconocimiento y la estima de sus pares. Por ese motivo, Darwin confesó que “mi amor por las ciencias naturales [...] le debe mucho a mi afán por ser estimado entre mis colegas”.

Por último, surgen a menudo grandes controversias cuando los métodos existentes no bastan para dar una respuesta palmaria a una cuestión decisiva. Las inferencias de Cajal no pudieron confirmarse de modo concluyente hasta 1955, cuando Sanford Palay y George Palade utilizaron el microscopio electrónico en el Instituto Rockefeller para demostrar que en la gran mayoría de los casos hay un estrecho espacio –la hendidura sináptica– entre la terminal presináptica de una célula y las dendritas de otra. Las imágenes que tomaron revelaron además que la sinapsis es asimétrica y que la maquinaria que libera los transmisores químicos –descubiertos, dicho sea de paso, mucho más tarde– está emplazada en la célula presináptica. Se explica así por qué la información de un circuito neural fluye en un solo sentido.

Los fisiólogos advirtieron casi de inmediato la importancia de los aportes de Cajal. Charles Sherrington (figura 4.7) lo apoyó calurosamente y en 1894 lo invitó a Inglaterra para que pronunciara la célebre Conferencia Croonian ante la Royal Society de Londres, uno de los honores más altos que puede conferir Gran Bretaña a un biólogo. En 1949, dijo Sherrington en su alocución de homenaje a Cajal:

¿Sería acaso excesivo afirmar que fue el más grande de todos los neuroanatomistas? Su campo de investigación había sido ya un tema predilecto entre los mejores investigadores. Antes de él hubo muchos descubrimientos, pero eran descubrimientos que dejaban al médico más perplejo que antes y añadían desconcierto sin esclarecer. Después de Cajal, hasta un neófito podía advertir de un vistazo la dirección que lleva la corriente nerviosa en la célula viva, y también en toda una cadena de células.

Resolvió de un plumazo la decisiva cuestión de la dirección que llevan las corrientes nerviosas en su recorrido a través del cere-



Figura 4.7. Charles Sherrington (1857-1952) estudió los fundamentos neurales del comportamiento reflejo. Descubrió que es posible inhibir las neuronas además de excitarlas, y que la integración de esas señales determina la acción del sistema nervioso. (Foto tomada de *The integrative action of the nervous system*, Cambridge University Press, 1947.)

bro y la médula. Demostró, por ejemplo, que cada vía nerviosa es una calle de mano única y que la dirección del tránsito en todo momento es única e irreversible.

En un libro que tuvo enorme influencia, *The integrative action of the nervous system*, Sherrington agregó descubrimientos propios a los que Cajal había hecho sobre la estructura de las células nerviosas y consiguió vincularla con la fisiología y el comportamiento.

Con ese objetivo en mente, estudió la médula espinal de los gatos. La médula recibe y procesa información sensorial proveniente de la piel, las articulaciones y los músculos de los miembros y del tronco. Buena parte de la maquinaria neuronal necesaria para controlar el movimiento de los miembros y del tronco reside en la médula, e incluso los mecanismos utilizados para caminar y correr. Con el propósito de comprender los circuitos neurales simples, Sherrington

estudió dos comportamientos reflejos de los gatos: el que equivale al reflejo de la rodilla en los seres humanos y la retracción de la zarpa cuando se le aplica un estímulo que causa una sensación desagradable. Esos reflejos innatos no requieren aprendizaje. Además, se circunscriben a la médula, en el sentido de que en ellos no intervienen mensajes enviados al cerebro: son producto instantáneo de la aplicación de un estímulo apropiado, como un golpecito en la rodilla, una descarga eléctrica en la zarpa o su contacto con una superficie caliente.

En el curso de sus investigaciones sobre los reflejos, Sherrington descubrió algo que Cajal no pudo haber previsto exclusivamente a partir de los estudios anatómicos, a saber, que no toda acción nerviosa es excitatoria, es decir, que no todas las células nerviosas utilizan sus terminales presinápticas para estimular las siguientes células receptoras de la línea con el fin de transmitir información a lo largo de ella. Algunas células son inhibitorias: utilizan sus terminales para impedir que las células receptoras transmitan información. Sherrington descubrió este hecho cuando estudiaba la coordinación de distintos reflejos para integrar una respuesta coherente. Comprobó que cuando se estimula un sitio determinado para ocasionar un reflejo específico sólo se genera ese reflejo, y los demás reflejos que se le oponen quedan inhibidos. Así, un golpecito sobre el tendón de la rótula ocasiona una acción refleja: la extensión de la pierna, un pequeño puntapié. Pero ese mismo golpecito inhibe simultáneamente la acción refleja opuesta, la flexión de la pierna.

A partir de esa observación, Sherrington se dedicó a estudiar qué sucede en las neuronas motoras durante esta respuesta refleja coordinada. Descubrió así que al golpear el tendón de la rótula, había excitación activa de las neuronas motoras que intervienen en la extensión del miembro (que inervan los músculos extensores), mientras que había inhibición activa de las neuronas motoras que intervienen en la flexión del miembro (que inervan los músculos flexores). Por esa razón, denominó *neuronas inhibitorias* a las células que inhiben los flexores. En trabajos posteriores se demostró que casi todas las neuronas inhibitorias son interneuronas.

Sherrington advirtió de inmediato la importancia de la inhibición, no sólo para la coordinación de las respuestas reflejas sino tam-

bién para aumentar la estabilidad de una respuesta. Con frecuencia, los animales están expuestos a estímulos que generan reflejos contradictorios. Las neuronas inhibitorias ocasionan una respuesta estable, previsible y coordinada a un determinado estímulo inhibiendo todos los reflejos que compiten entre sí excepto uno, mecanismo que se conoce como control recíproco. Por ejemplo, la extensión de la pierna está acompañada siempre por la inhibición de la flexión; y la flexión está acompañada siempre por la inhibición de la extensión. Mediante este control recíproco, las neuronas inhibitorias eligen uno de los diversos reflejos que están en competencia y garantizan así que sólo una de las respuestas reflejas posibles se exprese como comportamiento.

La integración de los reflejos y la capacidad de toma de decisiones de la médula y el cerebro provienen de las características integradoras de las neuronas motoras individuales. La neurona motora hace una sumatoria de todas las señales excitatorias e inhibitorias que recibe de otras neuronas convergentes y luego emprende una serie de acciones fundamentadas en ese cálculo. Emite la señal que ordena al músculo contraerse si y sólo si la suma de los impulsos excitatorios excede la suma de los inhibitorios y alcanza un valor mínimo crítico.

Sherrington consideraba el control recíproco como una herramienta general para coordinar las prioridades y conseguir la univocidad de acción y propósito necesaria para el comportamiento. Sus trabajos sobre la médula espinal revelaron algunos principios de integración neuronal que probablemente fueran también la base de la toma de decisiones en los procesos cognitivos superiores del cerebro. Cada percepción y cada pensamiento, cada movimiento que hacemos es el resultado de una multitud de cálculos neurales muy simples en su fundamento.

A mediados de la década de 1880, cuando Freud abandonó la investigación básica sobre las células nerviosas y sus conexiones, aún no se conocían ciertos pormenores de la doctrina neuronal ni sus implicaciones para la fisiología. No obstante, Freud se mantenía informado e intentó incorporar algunas de las novedosas ideas de Cajal sobre las neuronas en un manuscrito que no publicó –“Proyecto de una psicología para neurólogos”– escrito en 1895, después de que

hubiera comenzado a utilizar el psicoanálisis para tratar pacientes y de haber descubierto el significado inconsciente de los sueños. Aunque se comprometió totalmente con el psicoanálisis, sus primeros trabajos experimentales tuvieron una perdurable influencia sobre el pensamiento de Freud y, por consiguiente, sobre el pensamiento psicoanalítico. Robert Holt, psicólogo que se interesa en el psicoanálisis, lo expresa de este modo:

Parecería que, en muchos aspectos, Freud experimentó una reorientación radical cuando abandonó las investigaciones en neuroanatomía y practicó primero la neurología clínica, experimentando con la psicoterapia, para transformarse por fin en el primer psicoanalista. No obstante, muy mediocres seríamos como psicólogos si supusiéramos que en esa evolución no hubo continuidad además de cambio. Muy difícilmente podría Freud haber arrojado por la borda veinte años de apasionados estudios sobre el sistema nervioso cuando tomó la decisión de hacerse psicólogo y de trabajar exclusivamente con un modelo abstracto e hipotético.

Hablando de los años que dedicó al estudio de las células nerviosas en organismos simples, como langostas de río, anguilas y peces primitivos, Freud dijo que fueron “las horas más felices de mi vida de estudiante”. Abandonó esas investigaciones cuando conoció a Martha Barnays, su futura esposa, y se enamoró de ella. En el siglo XIX, era necesario contar con medios de vida independientes para dedicarse a la investigación. Dada su precaria situación económica, Freud decidió poner un consultorio que le permitiera mantener a una familia. Tal vez, si en ese entonces la carrera científica hubiera garantizado un salario digno, como ocurre hoy en día, Freud se habría hecho famoso como neuroanatomista y coautor de la doctrina neuronal, en lugar de ser conocido como el padre del psicoanálisis.

5

Habla la célula nerviosa

Si me hubiera dedicado al psicoanálisis, habría pasado buena parte de mi vida escuchando hablar a pacientes sobre sí mismos: sobre sus sueños y sus recuerdos diurnos, sus conflictos y sus deseos. Tal es el método introspectivo de “terapia mediante la palabra” que Freud propuso para alcanzar una mayor autocomprensión. Fomentando la asociación libre de pensamientos y recuerdos, el psicoanalista ayuda al paciente a desentrañar recuerdos, traumas e impulsos inconscientes que están por debajo de los pensamientos y de la conducta conscientes.

En el laboratorio de Grundfest, pronto advertí de que para entender el funcionamiento del cerebro debía aprender a escuchar a las neuronas, a interpretar las señales eléctricas que son el fundamento de toda vida mental. El sistema de señales eléctricas es el lenguaje de la mente, la herramienta que emplean las células nerviosas –piezas constitutivas del cerebro– para comunicarse entre sí a grandes distancias. Escuchar esas conversaciones y registrar la actividad neuronal era, por así decirlo, una suerte de introspección objetiva.

Grundfest era uno de los más ilustres investigadores de la biología de las señales. Por él supe que el pensamiento sobre la función señalizadora de las células nerviosas pasó por cuatro etapas distintas desde sus comienzos en el siglo XVIII hasta una formulación muy clara y satisfactoria en los trabajos de Alan Hodgkin y Andrew Huxley, doscientos años más tarde. A lo largo de esos dos siglos, algunas de las mejores mentes científicas intentaron saber cómo se comunicaban las células nerviosas.

La primera etapa comenzó en 1791, cuando el biólogo boloñés Luigi Galvani descubrió que había actividad eléctrica en los animales. Había colgado la pata de una rana de un gancho de cobre suspendido de un balcón de hierro y así pudo observar que la interacción entre los dos metales —el cobre y el hierro— hacía que la pata de rana se contrajera cada tanto como si estuviera animada. Después de eso, comprobó que la pata también se contraía si le aplicaba un pulso eléctrico. Siguió estudiando el fenómeno y propuso la teoría de que las células musculares son capaces de generar un flujo de corriente eléctrica de modo que, según dijo, la contracción muscular estaba causada por la electricidad así generada y no por espíritus o “fuerzas vitales”, como se creía en ese entonces.

En el siglo XIX, Hermann von Helmholtz —uno de los primeros científicos que aplicó los rigurosos métodos de la física a un abanico de problemas planteados por los estudios del cerebro— siguió avanzando sobre la intuición de Galvani y la hazaña que implicó arrancar la actividad nerviosa del reino de las fuerzas vitales y darle un lugar en las ciencias naturales. Descubrió que la generación de electricidad por parte de los axones de las células nerviosas no es un producto secundario de su actividad, sino un medio para transmitir mensajes de un extremo a otro. Esos mensajes se utilizan luego para transportar información sensorial proveniente del mundo externo hacia la médula espinal y el cerebro, y también para transmitir órdenes emitidas en el cerebro y la médula hacia los músculos.

En el curso de sus investigaciones, Helmholtz llevó a cabo una medición experimental extraordinaria que cambió la manera de pensar acerca de la actividad eléctrica en los animales. En 1859 logró medir la velocidad de conducción de esos mensajes eléctricos y comprobó para su asombro que el flujo de electricidad a lo largo del axón es muy distinto del que fluye por un conductor de cobre: en un alambre de cobre una señal eléctrica tiene una velocidad muy próxima a la de la luz (300.000 km/seg). Pese a ello, la intensidad de la señal decrece notablemente a grandes distancias porque se propaga pasivamente. Si el funcionamiento del axón descansara sobre la propagación pasiva, una señal proveniente de un nervio cuyas terminales están en la piel del dedo gordo del pie se extinguiría mucho antes de llegar al cerebro. Helmholtz descubrió que los axones con-

ducen la electricidad mucho más lentamente que los conductores metálicos y que lo hacen mediante un mecanismo desconocido hasta entonces, un movimiento con forma de onda que se propaga activamente a diversas velocidades que alcanzan los ¡27 metros por segundo! Estudios posteriores demostraron que, a diferencia de lo que sucede en los conductores metálicos, en los nervios la intensidad de las señales eléctricas no decrece con la propagación. Así, en los nervios se sacrifica la velocidad de conducción en aras de la propagación activa, que garantiza que una señal emitida en el dedo gordo del pie llegue a la médula con idéntica amplitud.

Los descubrimientos de Helmholtz plantearon una serie de interrogantes que habrían de mantener ocupados a los fisiólogos durante los cien años siguientes. ¿Qué aspecto tienen esas señales propagadas que luego recibieron el nombre de potenciales de acción, y cómo codifican la información? ¿Cómo hace un tejido biológico para generar señales eléctricas? Y, más específicamente, ¿qué elemento se ocupa concretamente de transmitir la corriente correspondiente a las señales?

La forma de la señal y el papel que ésta desempeña en la codificación de información fueron los temas de investigación de la segunda etapa, iniciada en la década de 1920 con los trabajos de Edgar Douglas Adrian (figura 5.1). Este científico inglés ideó métodos para registrar y amplificar los potenciales de acción que se propagan a lo largo de los axones de neuronas sensoriales de la piel, de suerte que por primera vez fueron inteligibles los elementales balbuceos de las células nerviosas. En el curso de esos estudios, Adrian hizo varios descubrimientos notables sobre el potencial de acción y cómo éste genera lo que percibimos como sensación.

Para registrar los potenciales de acción, Adrian utilizó una delgada pieza de alambre metálico. Colocó un extremo del alambre sobre la superficie externa del axón de una neurona sensorial de la piel y luego lo conectó a un graficador (para ver la forma de los potenciales de acción y su perfil general) y a un altoparlante (para poder oírlos). Cada vez que tocaba la piel, se generaba un potencial de acción o varios, y cada vez que se generaba un potencial de acción Adrian oía por el altoparlante un breve chasquido repetido



Figura 5.1. Lord Edgar Adrian (1889-1977) ideó métodos para registrar los potenciales de acción, que son las señales eléctricas utilizadas por las neuronas para la comunicación. (Foto tomada del libro de Kandel, Schwartz y Jessell, *Essentials of neural science and behavior* [trad. esp.: *Neurociencia y conducta*, Madrid, Pearson Prentice-Hall, 2005].)

tres veces y veía un breve pulso eléctrico en el graficador. El potencial de acción de la neurona sensorial duraba solamente $1/1.000$ de segundo y constaba de dos componentes: un rápido tramo ascendente que alcanzaba un pico, y un tramo descendente casi de igual rapidez, que volvía al nivel inicial (figura 5.2).

El graficador y el altoparlante contaban la misma historia sorprendente: todos los potenciales de acción generados por una única célula nerviosa son casi iguales. Tienen prácticamente la misma forma y la misma amplitud, cualquiera que sea la intensidad, la duración o la ubicación del estímulo que los ocasiona. Por consiguiente, el potencial de acción es una señal del tipo “todo o nada”: una vez que se alcanza el umbral para generar la señal, ésta es siempre la misma, nunca es más grande ni más pequeña. La corriente producida por el potencial de acción es suficiente para excitar las regio-

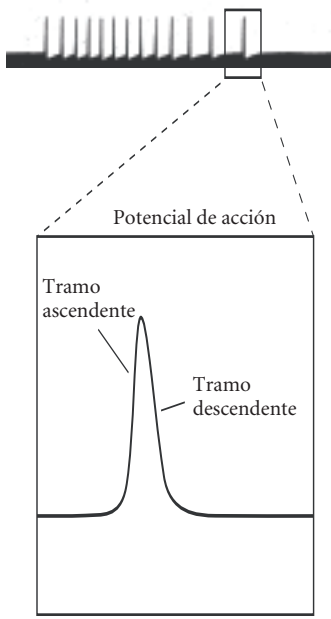


Figura 5.2. Los registros de Edgar Adrian revelaron las características del potencial de acción. Los registros realizados con una única célula nerviosa indicaron que los potenciales de acción son señales del tipo “todo o nada”: una vez alcanzado el umbral para generar el potencial de acción, la señal es siempre la misma, tanto en amplitud como en su forma.

nes adyacentes del axón, de suerte que el potencial de acción se propaga inevitablemente sin decaer a lo largo de todo el axón a velocidades que pueden llegar a los 30 metros por segundo, ¡más o menos el mismo valor que Helmholtz había verificado!

El hecho de que el potencial de acción fuera una señal del tipo “todo o nada” planteó otros interrogantes a Lord Adrian: ¿cómo hace una neurona sensorial para transmitir información sobre la intensidad de un estímulo, es decir, si un contacto táctil es leve o no, si una luz es brillante o mortecina? ¿Cómo indica la duración del estímulo? Más en general: ¿cómo hacen las neuronas para discriminar entre un tipo de información sensorial y otro, para distinguir una sensación táctil del dolor, la luz, el olor o el sonido? ¿Cómo distinguen las neuronas la información sensorial necesaria para la percepción de la información motora necesaria para la acción?

Adrian abordó en primer término la cuestión de la intensidad. Hizo un descubrimiento que fue todo un hito en la historia de la

fisiología: la intensidad es producto de la frecuencia de emisión de los potenciales de acción. Un estímulo leve, como puede ser una suave presión sobre el brazo, sólo genera dos o tres potenciales de acción por segundo, mientras que un estímulo fuerte, como un pinchazo o un golpe en el codo, puede generar cien potenciales de acción por segundo. Análogamente, la duración de la sensación está determinada por el lapso durante el que se generan los potenciales de acción.

Adrian estudió a continuación cómo se transmite la información. ¿Acaso usan las neuronas códigos eléctricos diferentes para informar al cerebro que están transmitiendo información sobre estímulos distintos, como el dolor, la luz o el sonido? Lord Adrian descubrió que no. Hay muy poca diferencia entre los potenciales de acción generados por las neuronas de los diversos sistemas sensoriales. Por consiguiente, la naturaleza o la calidad de la sensación —si es visual o táctil, por ejemplo— no depende de las diferencias en los respectivos potenciales de acción.

Entonces, ¿cómo se explica la diferencia cualitativa de la información que transmiten las neuronas? Se explica por la anatomía. Confirmando plenamente el principio de conexión específica de Cajal, Adrian descubrió que la naturaleza de la información transmitida depende del tipo de fibras nerviosas activadas y de los sistemas cerebrales específicos a los que se conectan. Cada tipo de sensación se transmite por vías neurales específicas, y el tipo de información transmitido por una neurona depende de la vía de la que forma parte. En una vía sensorial, la información se transmite desde la primera neurona sensorial —un receptor que responde a un estímulo ambiental táctil, doloroso o lumínico— a neuronas específicas y especializadas de la médula espinal o del cerebro. De modo que la información visual es distinta de la auditiva porque activa vías diferentes.

En 1928, Adrian resumió lo que había descubierto con el colorido estilo que le era peculiar: “todos los impulsos se parecen, sea que el mensaje esté destinado a suscitar una sensación de luz, de contacto o de dolor; si los impulsos se agolpan, la sensación es intensa, si están dispersos y separados por un intervalo, la sensación es débil”.

Por último, comprobó que las señales que las neuronas motoras del cerebro envían a los músculos son prácticamente iguales a las que

envían al cerebro las neuronas sensoriales de la piel: “las fibras motoras transmiten descargas que son casi homólogas a las de las fibras sensoriales. Los impulsos [...] se gobiernan por el mismo principio de todo o nada”. Así, un tren de potenciales de acción que recorre rápidamente una vía neural determinada ocasiona el movimiento de las manos en lugar de la percepción de luces de colores porque esa vía está conectada con los extremos de los dedos y no con la retina.

Como Sherrington, Adrian llevó la doctrina neuronal de Cajal, fundamentada en observaciones anatómicas, al ámbito funcional. Pero, a diferencia de Golgi y Cajal, atrapados en una rivalidad enconada, los dos científicos ingleses eran amigos que se brindaron mutuo apoyo. Compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1932 por sus descubrimientos sobre las funciones neuronales. Al enterarse de que habría de compartir el premio con Sherrington, Adrian, mucho más joven, le escribió lo siguiente:

No voy a repetir aquí lo que seguramente está ya cansado de escuchar: lo mucho que aprecio su trabajo y su persona, pero quiero expresar le el enorme placer que me da saberme vinculado con usted de esta manera. Jamás lo habría soñado ni me habría atrevido siquiera a desearlo estando en mis cabales porque usted merece este honor sin compartirlo con otro. Dadas las circunstancias, empero, no puedo menos que alegrarme de mi buena fortuna.

Adrian había escuchado el sonido de las señales neuronales y había descubierto que la frecuencia de esos impulsos eléctricos representa la intensidad de los estímulos sensoriales, pero quedaban varias cuestiones sin resolver. ¿Qué es lo que le permite al sistema nervioso desplegar esta sorprendente capacidad para conducir electricidad mediante señales del tipo todo o nada? ¿Cómo se activan y desactivan las señales eléctricas y cuál es el mecanismo responsable de su veloz propagación a lo largo del axón?

La tercera etapa de la historia de las señales nerviosas tiene que ver con los mecanismos que intervienen en el potencial de acción y comienza con la hipótesis de la membrana, propuesta en 1902 por Julius Bernstein, discípulo de Helmholtz, que fue uno de los elec-

trofisiólogos más creativos y talentosos del siglo XIX. Bernstein se propuso averiguar qué mecanismos originaban esos impulsos del tipo todo o nada. ¿Qué elemento transporta la carga del potencial de acción?

Bernstein sabía que el axón está recubierto por la membrana superficial de la célula y que, aun en estado de reposo, en ausencia de cualquier actividad neural, hay un potencial o diferencia de voltaje constante a través de la membrana. Sabía también que esa diferencia —denominada después potencial de membrana en reposo— tenía gran importancia para las células nerviosas porque todo el sistema de señales se fundamenta en los cambios de ese potencial en reposo. Determinó que la diferencia de potencial a través de la membrana es de 70 milivoltios aproximadamente y que en el interior de la célula la carga negativa es mayor que en el exterior.

¿A qué se debe esa diferencia de potencial? Bernstein llegó a la conclusión de que debía haber algo que llevara la carga eléctrica a través de la membrana celular. Sabía que todas las células del cuerpo están bañadas en el fluido extracelular, en el que no hay electrones libres que puedan transportar corriente, como hacen los conductores eléctricos. En cambio, ese fluido es muy rico en iones, átomos con carga eléctrica como el sodio, el potasio y el cloro. Además, en el citoplasma del interior de la célula también hay altas concentraciones de iones. Conjeturó entonces que los iones podían llevar corriente y que la diferencia de concentración iónica entre el exterior de la célula y su interior podía originar corrientes que atravesaran la membrana.

Se sabía por investigaciones previas que el fluido extracelular es salino, es decir, contiene una concentración alta de iones de sodio, cargados positivamente, equilibrada por una concentración igualmente elevada de iones de cloro, cargados negativamente. Por el contrario, en el citoplasma hay una gran concentración de proteínas, que tienen carga negativa, equilibrada por iones de potasio, que tienen carga positiva. De modo que las cargas iónicas positivas y negativas a cada lado de la membrana celular están equilibradas, aunque en ese equilibrio intervienen iones diferentes.

Para que la carga eléctrica fluya a través de la membrana, es necesario que ésta sea permeable a algunos iones del fluido extracelular

o del citoplasma. Ahora bien, ¿a cuáles? Después de experimentar diversas posibilidades, Bernstein arribó a la audaz conclusión de que en estado de reposo la membrana celular constituye una barrera para todos los iones con excepción de uno: el potasio. Supuso que en la membrana celular hay una suerte de poros, conocidos hoy como canales iónicos, que permiten el flujo de iones de potasio —y sólo iones de potasio— en el sentido del gradiente de concentración, desde el interior de la célula, donde su concentración es alta, hacia el exterior, donde su concentración es baja. Como los iones de potasio tienen carga positiva, su flujo hacia el exterior de la célula hace que la superficie interna de la membrana tenga un leve exceso de carga negativa proveniente de las proteínas que se hallan en su interior.

No obstante, precisamente porque el potasio se desplaza hacia el exterior de la célula, la carga negativa que queda, por así decirlo, a sus espaldas lo atrae hacia el interior. Así, la superficie externa de la membrana queda revestida de cargas positivas correspondientes a los iones de potasio que han pasado por difusión al exterior, y la superficie interna de la membrana queda revestida de cargas negativas correspondientes a las proteínas que intentan atraer a los iones de potasio. Ese equilibrio de iones mantiene un potencial de membrana estable de -70 milivoltios aproximadamente (figura 5.3).

Esos descubrimientos fundamentales sobre el mecanismo que permite a las células nerviosas mantener su potencial de membrana suscitaron en Bernstein otro interrogante: ¿qué sucede cuando a una neurona se le aplica un estímulo suficiente para generar un potencial de acción? Aplicó corriente eléctrica generada por un estimulador operado con baterías al axón de una célula a fin de generar un potencial de acción y dedujo que la permeabilidad selectiva de la membrana se interrumpe durante un lapso muy breve mientras opera el potencial de acción, circunstancia que permite que todos los iones entren y salgan libremente de la célula y reduce el potencial de membrana a cero. Según ese razonamiento, si se lleva el potencial de membrana de su valor de reposo igual a -70 milivoltios hasta el valor de 0 milivoltios, la amplitud del potencial de acción debería ser de 70 milivoltios.

La hipótesis formulada por Bernstein era convincente, en parte porque se fundaba en principios comprobados sobre el movimiento

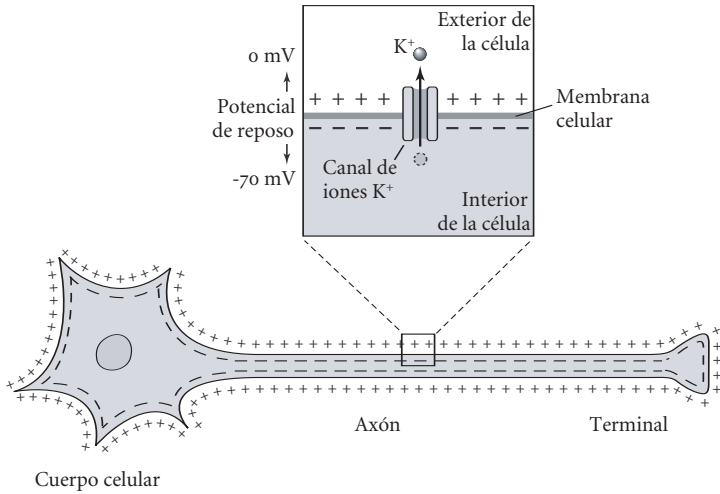


Figura 5.3. Descubrimiento del potencial de membrana en reposo. Julius Bernstein dedujo que hay una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula nerviosa, incluso cuando está en reposo. Formuló la hipótesis de que la membrana debe contar con un canal especial a través del cual los iones de potasio cargados positivamente (K^+) pueden filtrarse fuera de la célula, y que esa pérdida de carga positiva hace que la superficie interna de la membrana se cargue negativamente creando así el potencial de membrana en reposo.

de los iones en solución y en parte porque era muy elegante. Según ella, la explicación del potencial de reposo y el potencial de acción no exigía complejas reacciones bioquímicas sino la energía almacenada en los gradientes de concentración iónicos. En un sentido más amplio, la hipótesis de Bernstein seguía los lineamientos de Galvani y de Helmholtz pues aportaba pruebas contundentes de que las leyes de la física y la química pueden dar cuenta incluso de cómo funciona la mente en algunos aspectos: el sistema de señales nerviosas y, por consiguiente, el comportamiento. Para explicarlo no había necesidad de recurrir a “fuerzas vitales” u otros fenómenos que no respondieran a las leyes físicas y químicas, ni cabía hacerlo.

La cuarta etapa de esta larga historia se desarrolló bajo la influencia de la hipótesis iónica y del pensamiento de Alan Hodgkin –el discípulo más brillante de Adrian– y de Andrew Huxley, talentoso colega y discípulo del propio Hodgkin (figura 5.4. Hodgkin y Huxley

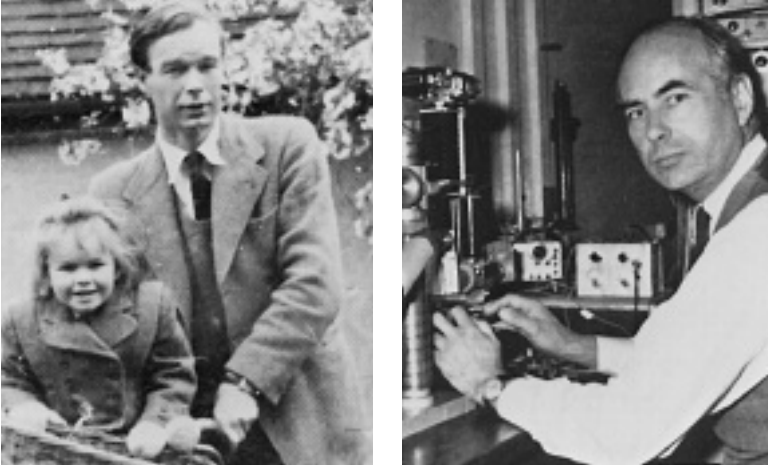


Figura 5.4. Alan Hodgkin (1914-1998) y Andrew Huxley (nacido en 1917) llevaron a cabo una serie de investigaciones ya clásicas sobre el axón gigante de las células nerviosas de los calamares. Además de confirmar la hipótesis de Bernstein de que el potencial de membrana en reposo se genera por el desplazamiento de iones potasio hacia el exterior de la célula, descubrieron que el potencial de acción se origina por el movimiento de iones sodio hacia el interior de la célula. (Cortesía de Jonathan Hodgkin y A. Huxley.)

tenían una relación de trabajo de colaboración y sinergia. Por un lado, Hodgkin era dueño de una penetrante intuición histórica y biológica sobre las funciones de las células nerviosas. También era excelente para el trabajo experimental e insuperable como teórico: siempre procuraba descubrir el sentido más vasto que se ocultaba tras el descubrimiento más trivial. Por su parte, Huxley tenía grandes dotes técnicas y era un mago con las matemáticas. Ideó nuevos métodos para registrar y visualizar la actividad de células aisladas y desarrolló modelos matemáticos para describir los datos que Hodgkin obtenía. Se complementaban a la perfección, de suerte que el equipo era más que la suma de sus partes.

Las grandes dotes de Hodgkin se pusieron de manifiesto ya al principio de su carrera. En 1939, época en que inició su colaboración con Huxley, ya había hecho un aporte de importancia en el campo de las señales nerviosas. Se doctoró en 1936 en la Universidad de Cambridge con una tesis sobre la “Naturaleza de la conducción en los nervios”. En ella demostró con elegancia y abundancia de deta-

lles que la corriente generada por un potencial de acción es suficiente para saltar por encima de un segmento anestesiado del axón y generar un potencial de acción en el segmento inmediato posterior. Sus experimentos confirmaron definitivamente que, una vez iniciado, el potencial de acción se propaga inevitablemente sin decaer. Según demostró, las cosas suceden de este modo porque la corriente generada por el potencial de acción es significativamente mayor que la corriente necesaria para excitar las zonas adyacentes.

La investigación llevada a cabo por Hodgkin en su tesis doctoral tenía tal importancia y era tal la elegancia en su exposición que de inmediato atrajo sobre su autor, quien contaba a la sazón 22 años, la atención de la comunidad científica internacional. Uno de los miembros del jurado de evaluación de la tesis fue A. V. Hill —laureado con el Premio Nobel años antes y uno de los fisiólogos más notables de Inglaterra—, quien quedó tan impresionado ante la exposición de Hodgkin que la envió a Herbert Gasser, presidente del Rockefeller Institute. En su carta de presentación, Hill describía a Hodgkin como “una persona excepcional. [...] No se sabe prácticamente de ningún experimentalista que haya conseguido ingresar a la carrera profesional en el Trinity College en su cuarto año de estudios, pero este joven lo ha hecho”.

Gasser calificó la tesis de Hodgkin como “un hermoso trabajo experimental” y lo invitó a desempeñarse como investigador visitante en el Rockefeller Institute en el año 1937. Durante ese año, Hodgkin se hizo amigo de Grundfest, que trabajaba en la oficina contigua. Visitó también varios otros laboratorios de los Estados Unidos y se enteró así de que los calamares tenían un axón gigante que él habría de utilizar luego con grandes resultados. Por último, conoció a la que sería su esposa, hija de un profesor del Rockefeller Institute. Para un solo año, ¡no era una campaña despreciable!

En 1939 Hodgkin y Huxley vislumbraron por primera vez las ideas que los llevarían a la fama durante un viaje a la estación de biología marina de Plymouth, Inglaterra, para estudiar cómo se genera el potencial de acción en el axón gigante del calamar. El neuroanatomista británico J. Z. Young acababa de descubrir que el calamar, uno de los seres más veloces del mar, tiene un axón gigante que mide un milímetro de diámetro, casi mil veces más que el axón más grueso

del cuerpo humano. Tiene un espesor similar al de un spaghetti fino y es observable a simple vista. Young, que se dedicaba a la biología comparada y sabía que los animales desarrollan elementos especializados que les permiten sobrevivir mejor en su medio ambiente, advirtió de inmediato que el axón especializado del calamar, que le permite huir muy rápidamente de los predadores, podía ser una bendición para los biólogos.

Hodgkin y Huxley se dieron cuenta enseguida de que ese axón gigante podía ser lo que necesitaban para hacer realidad el sueño de registrar el potencial de acción en el interior de la célula, además de hacerlo en el exterior, lo que permitiría averiguar cómo se genera. Como ese axón es tan grande, pudieron conectar un electrodo al citoplasma de la célula manteniendo el otro electrodo fuera de ella. Las mediciones que hicieron confirmaron la conjetura de Bernstein de que el potencial de membrana en reposo alcanza unos -70 milivoltios y que depende del movimiento de los iones potasio a través de los canales iónicos. Sin embargo, cuando aplicaron un estímulo eléctrico al axón para generar un potencial de acción, como había hecho Bernstein, descubrieron con asombro que su amplitud era de 110 milivoltios, no de 70 milivoltios. El potencial de acción había incrementado el potencial eléctrico de la membrana celular, llevándolo de los -70 milivoltios que tenía en reposo a $+40$ milivoltios en el pico. Esa sorprendente discrepancia tenía una consecuencia muy profunda: la hipótesis de Bernstein de que el potencial de acción implica una interrupción de la permeabilidad selectiva de la membrana, de suerte que todos los iones podían atravesarla, debía ser incorrecta. Por el contrario, mientras actuaba el potencial de acción, la membrana debía continuar funcionando selectivamente, permitiendo el paso de algunos iones pero no de otros.

Fue una idea extraordinaria. Puesto que los potenciales de acción son las señales clave para la transmisión de información acerca de las sensaciones, los pensamientos, las emociones y la memoria desde una región del cerebro a otra, el problema de su generación se transformó en 1939 en el interrogante que más preocupaba a todos los que investigaban el cerebro. Hodgkin y Huxley dedicaron mucho tiempo a reflexionar sobre el tema, pero antes de que pudieran veri-

ficar ninguna de sus ideas, estalló la Segunda Guerra Mundial y ambos fueron convocados al servicio militar.

No fue sino en 1945 que pudieron volver a sus investigaciones sobre el potencial de acción. Durante una breve colaboración con Bernard Katz del University College de Londres (mientras Huxley se ocupaba de su futuro matrimonio), Hodgkin descubrió que el tramo ascendente –incremento y posible altura del potencial de acción– dependía de la cantidad de sodio presente en el fluido extracelular. En cambio, el tramo descendente –decrecimiento del potencial de acción– dependía de la concentración de potasio. Este hecho les sugirió la idea de que algunos canales iónicos de la célula son permeables selectivamente al sodio y sólo se abren en el tramo ascendente de un potencial de acción, mientras que otros canales iónicos sólo se abren en el tramo descendente.

Con el fin de comprobar esta hipótesis, Hodgkin, Huxley y Katz aplicaron al axón del calamar un artificio, el *voltage-clamp*,* técnica recientemente desarrollada para medir corrientes de iones a través de la membrana celular. Confirmaron una vez más lo que había afirmado Bernstein: que el potencial de reposo es producto de la desigual distribución de iones potasio a ambos lados de la membrana celular. Además, confirmaron su propio descubrimiento anterior de que cuando la membrana celular recibe un estímulo suficiente, los iones sodio se desplazan hacia el interior de la célula durante un milésimo de segundo, modificando el voltaje interno, que pasa de -70 milivoltios a $+40$ milivoltios, y generando el incremento del potencial de acción. Casi inmediatamente después de este flujo incrementado de sodio hacia el interior, se produce un aumento abrupto del flujo de potasio hacia afuera, el potencial de acción decrece y el potencial en el interior de la célula retorna a su valor inicial.

¿Cómo regula la membrana celular esos cambios en la permeabilidad a los iones sodio y potasio? Hodgkin y Huxley postularon la existencia de una clase de canales iónicos hasta entonces inima-

* La técnica de *voltage-clamp*, desarrollada por Marmont y Cole en 1949, utiliza una retroalimentación negativa para fijar el potencial de membrana en determinado valor y mantenerlo constante. La expresión en inglés se traduce a veces como “fijación de voltaje”. [N. de la T.]

ginable, canales que tendrían “puertas” o “compuertas” con bisagras que les permitían abrirse y cerrarse. Supusieron que, a medida que el potencial de acción se propaga a lo largo del axón, se abren y se cierran las compuertas de los canales de sodio y luego, en rápida sucesión, las de los canales de potasio. Debido a que la apertura y el cierre de las compuertas son tan veloces, los autores de la hipótesis también debieron suponer que estaban regulados por la diferencia de voltaje entre los dos lados de la membrana celular. Por consiguiente, de ahí en adelante se refirieron a esos canales de sodio y de potasio como *canales activados por voltaje*. Por el contrario, los canales de potasio que Bernstein había descubierto y que eran responsables del potencial de membrana en reposo recibieron el nombre de *canales pasivos de potasio* porque no tienen compuertas y no son afectados por la diferencia de voltaje registrada a través de la membrana celular.

Cuando la neurona está en reposo, los canales activados por voltaje están cerrados. Si un estímulo reduce lo suficiente el potencial de membrana en reposo –por ejemplo, de -70 milivoltios a -55 milivoltios–, los canales de sodio activados por voltaje se abren y los iones de sodio se precipitan hacia el interior de la célula, creando un breve aunque intenso aumento de la carga positiva que incrementa el potencial de membrana de -70 milivoltios a $+40$ milivoltios. En respuesta a este último cambio del potencial de membrana, los canales de sodio se cierran después de una fracción de segundo y entonces se abren brevemente los canales de potasio activados por voltaje aumentando el flujo hacia afuera de iones potasio positivos, lo que restaura en la célula del estado de reposo con un valor de -70 milivoltios para el potencial de membrana (figura 5.5).

Por obra de cada potencial de acción, la cantidad de sodio del interior y la cantidad de potasio del exterior de la célula adquieren valores superiores a los óptimos. Hodgkin descubrió que ese desequilibrio se compensa con la intervención de una proteína que transporta el exceso de iones sodio fuera de la célula y recupera iones potasio para su interior. A su debido tiempo, los gradientes de concentración originales se restablecen.

Una vez que se genera un potencial de acción en una región del axón, la corriente que éste origina excita la región circundante para

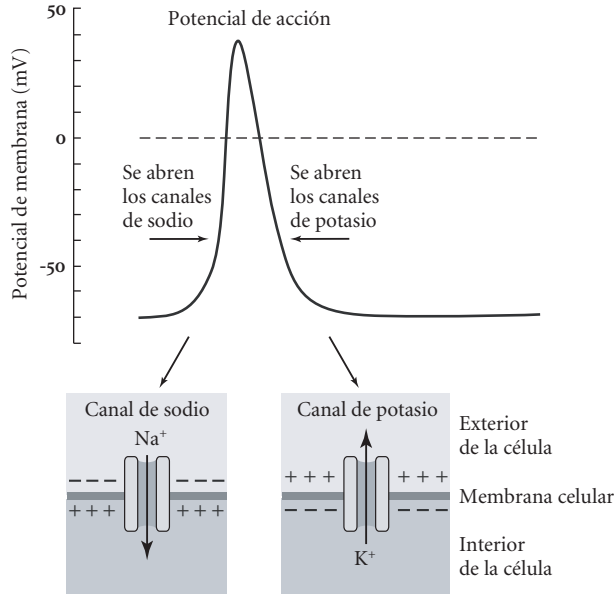


Figura 5.5. Modelo de Hodgkin y Huxley del potencial de acción intracelular.

La afluencia de iones de sodio con carga positiva (Na^+) modifica el voltaje interno de la célula y genera el tramo ascendente del potencial de acción. Casi de inmediato, se abren los canales de potasio y los iones de potasio (K^+) fluyen hacia el exterior de la célula: se genera así el tramo descendente del potencial de acción y la célula recupera el voltaje original.

que a su vez genere un potencial de acción. La reacción en cadena resultante garantiza la propagación del potencial de acción a lo largo de todo el axón, desde el lugar en que se inició hasta las terminales próximas a una neurona (o célula muscular) vecina. De esta manera, se transmite de un extremo a otro de la neurona una señal que corresponde a una experiencia visual, a un movimiento, un pensamiento o un recuerdo.

Por el conjunto de estas investigaciones, conocido en la actualidad como hipótesis iónica, Hodgkin y Huxley recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963. Hodgkin comentó que el premio debería haberse concedido al calamar, cuyo axón gigante permitió sus experimentos. Su modestia pasaba por alto la extraordinaria sagacidad que implicaban sus hipótesis y la confianza que comunicaron a la comunidad científica –incluso a desconocidos

como yo— en que sería posible comprender el sistema de señales del cerebro en un nivel más profundo.

Cuando comenzó a utilizarse la biología molecular para estudiar el cerebro, se comprobó que los canales de sodio y de potasio activados por voltaje son en realidad proteínas que atraviesan la membrana celular y forman poros rellenos de fluido, los poros iónicos, a través de los cuales pasan los iones. Hay canales iónicos en todas las células del cuerpo, no sólo en las neuronas. Para generar el potencial de membrana en reposo, todos ellos emplean esencialmente el mecanismo propuesto por Bernstein.

Si bien la doctrina neuronal había significado un gran avance, la hipótesis iónica fortaleció el vínculo entre la biología de las células cerebrales y otras áreas de la biología celular. Fue la prueba definitiva de que era posible comprender las células nerviosas con los principios físicos que se aplican a todas las células. Más importante aun, sentó las bases para investigar los mecanismos de las señales neuronales en escala molecular. El carácter general de la hipótesis iónica y su poder predictivo unificaron el estudio del sistema nervioso a escala celular: para la biología de las neuronas, esa hipótesis tuvo la misma importancia que la estructura del ADN para el resto de la biología.

Cincuenta y un años después de que se formulara la hipótesis iónica, en 2003, Roderick McKinnon, investigador de la Universidad Rockefeller, recibió el Premio Nobel de Química porque obtuvo la primera imagen tridimensional de los átomos que forman la proteína de los dos canales iónicos: un canal pasivo de potasio y un canal de potasio activado por voltaje. Con sorprendente intuición, Hodgkin y Huxley habían previsto varias de las propiedades que puso de manifiesto el original análisis estructural de las proteínas llevado a cabo por McKinnon.

Debido a que el desplazamiento de iones a través de los canales de la membrana celular es decisivo para el funcionamiento de las neuronas, y a que el funcionamiento neuronal es crucial para el funcionamiento de la mente, no debe sorprender que la mutación de genes que codifican las proteínas del canal iónico cause enfermedades. En 1990 fue por fin posible identificar con cierta facilidad

los defectos moleculares que causan enfermedades genéticas. Poco después, se descubrieron en rápida sucesión varios defectos de los canales iónicos que generan anomalías neurológicas en los músculos y en el cerebro.

En la actualidad, esas anomalías reciben el nombre de canalopatías o anormalidades funcionales de los canales iónicos. Por ejemplo, la epilepsia idiopática o epilepsia hereditaria del recién nacido está vinculada con mutaciones de genes que codifican un canal de potasio. Los últimos progresos realizados en el estudio de las canalopatías y el desarrollo de tratamientos específicos para ellas pueden atribuirse directamente al enorme cuerpo de conocimientos científicos sobre las funciones de los canales iónicos que ya hemos acumulado gracias a Hodgkin y Huxley.

6

Conversaciones entre células nerviosas

Llegué al laboratorio de Harry Grundfest en 1955, inmediatamente después de una gran polémica suscitada en torno del modo en que las células nerviosas se comunican entre sí. Los trascendentales trabajos de Hodgkin y Huxley habían resuelto el misterio de cómo se generan las señales eléctricas en el interior de las neuronas. Ahora bien, ¿cómo se produce la transmisión de señales *entre* las neuronas? Para que una neurona “converse” con la que le sigue en la línea debería enviar una señal a través de la sinapsis, a través del espacio que separa las células. ¿De qué tipo de señal se trataba?

Hasta principios de la década de 1950, momento en que se comprobó que era una teoría falsa, Grundfest y otros notables neurofisiólogos tenían la convicción de que esa diminuta señal que salvaba la brecha entre dos células era *eléctrica*, que estaba ocasionada por el flujo hacia el interior de la neurona postsináptica de una corriente eléctrica generada por un potencial de acción en la neurona presináptica. No obstante, desde fines de la década de 1920 había indicios cada vez más numerosos de que la señal entre ciertas células nerviosas podía ser de naturaleza *química*. Eran indicios recogidos en el estudio de células del sistema nervioso autónomo o involuntario. Se considera que el sistema nervioso autónomo forma parte del sistema nervioso periférico porque en él los cuerpos celulares se agrupan en cúmulos que se denominan ganglios autónomos, ubicados fuera de la médula espinal y el tallo cerebral. El sistema nervioso autónomo controla actividades involuntarias vitales como la respiración, el ritmo cardíaco, la tensión arterial y la digestión.

Los nuevos estudios realizados dieron pie a la teoría química de la transmisión sináptica y suscitaron una polémica de la que se hablaba burlonamente como “la polémica del caldo contra la chispa”. Los que creían en la transmisión eléctrica, como Grundfest, creían en la “chispa”, y los que pensaban que la transmisión era de naturaleza química, creían en el “caldo”.

La teoría química de la transmisión sináptica surgió de estudios realizados por Henry Dale y Otto Loewi en la década de 1920 y principios de la de 1930. Estos dos investigadores estudiaron las señales que envía el sistema nervioso autónomo al corazón y a ciertas glándulas. En forma independiente, descubrieron que cuando un potencial de acción de una neurona del sistema nervioso autónomo llega a las terminales del axón, causa la liberación de una sustancia química en la hendidura sináptica. Esa sustancia, que ahora llamamos neurotransmisor, avanza por la hendidura sináptica hasta la célula de destino, que la reconoce y la captura mediante receptores especializados que están en la superficie de su membrana celular.

Loewi, fisiólogo alemán que vivía en Austria, estudió los dos nervios –o haces de axones– que controlan el ritmo cardíaco: el nervio vago, que disminuye el ritmo, y el nervio acelerador, que lo acelera. Realizó un experimento crucial con una rana, en el que estimuló el nervio vago haciéndolo disparar potenciales de acción que disminuyeron el ritmo cardíaco del animal. Recogió rápidamente el fluido que rodeaba el corazón durante la estimulación e inmediatamente después de ella, y lo inyectó en el corazón de otra rana. ¡El ritmo cardíaco de la segunda rana también disminuyó! No había intervenido en el proceso ningún potencial de acción que originara esa disminución: en cambio, alguna sustancia segregada por el nervio vago de la primera rana había transmitido la señal que ordenaba disminuir el ritmo cardíaco.

Loewi y el farmacólogo británico Dale demostraron luego que la sustancia liberada por el nervio vago era la acetilcolina, que actúa como neurotransmisor y disminuye el ritmo cardíaco uniéndose a un receptor especializado. La sustancia que libera el nervio acelerador para incrementar el ritmo cardíaco es afín a la adrenalina. En 1936, Loewi y Dale recibieron el Premio Nobel de Fisiología o

Medicina por haber aportado la primera prueba científica de que transmisores químicos específicos son responsables de las señales enviadas a través de las sinapsis en el sistema nervioso autónomo.

Dos años después de recibir el Premio Nobel, Loewi experimentó en carne propia el desdén de los nazis austríacos por la ciencia y el saber. El mismo día en que Hitler entró a Austria vitoreado por millones de compatriotas míos, Loewi fue encarcelado por el mero hecho de ser judío. Ese hombre de ciencia que había sido profesor de farmacología en la Universidad de Graz durante veintinueve años fue puesto en libertad dos meses después con dos condiciones: que transfiriera la suma que le había correspondido por el Premio Nobel, depositada aún en un banco de Suecia, a un banco austríaco controlado por los nazis y que dejara el país de inmediato. Así lo hizo y se trasladó a la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York donde, años después, tuve el privilegio de oírlo hablar de su descubrimiento en una conferencia.

Las originales investigaciones de Loewi y Dale sobre el sistema nervioso autónomo convencieron a muchos científicos con inclinaciones farmacológicas de que, muy probablemente, las células del sistema nervioso central también utilizan neurotransmisores para comunicarse a través de la hendidura sináptica. No obstante, algunos electrofisiólogos como John Eccles y Harry Grundfest mantuvieron su escepticismo. Reconocían la importancia de la transmisión química en el sistema nervioso autónomo pero consideraban que las señales entre las células nerviosas del cerebro y la médula eran demasiado veloces para ser de naturaleza química. Por consiguiente, siguieron sosteniendo la teoría de la transmisión eléctrica en el sistema nervioso central. Eccles formuló la hipótesis de que la corriente generada por un potencial de acción en la neurona presináptica cruza la hendidura sináptica e ingresa en la célula postsináptica, donde es amplificada y genera a su vez potenciales de acción.

Cuando se perfeccionaron los métodos para registrar señales eléctricas, se descubrió una pequeña señal eléctrica en la sinapsis entre neuronas motoras y músculos esqueléticos, lo que probaba que el potencial de acción de la neurona presináptica no dispara directamente el potencial de acción de la célula muscular. En cambio, el

potencial de acción presináptico genera en la célula muscular una señal característica mucho menos intensa, que se conoce como potencial sináptico. Se comprobó luego que los potenciales sinápticos difieren de los potenciales de acción en dos aspectos: son mucho más lentos y su amplitud es variable. Así, en un altoparlante como el que había utilizado Adrian, un potencial sináptico produciría un silbido suave, lento y prolongado en lugar de los nítidos chasquidos que produce el potencial de acción. Además, su volumen sería variable. El descubrimiento del potencial sináptico probó que las células nerviosas utilizan dos tipos distintos de señales eléctricas: emplean el potencial de acción para las señales de largo alcance, para llevar información de una región de la célula a otra, pero usan el potencial sináptico para las señales locales, para transmitir información a través de la sinapsis.

Eccles comprendió de inmediato que los potenciales sinápticos son los responsables de la “acción integradora del sistema nervioso” que había postulado Sherrington. Una célula de cualquier vía neural es bombardeada en todo momento por muchas señales sinápticas, excitatorias e inhibitorias, pero sólo tiene dos opciones: generar un potencial de acción o no. En realidad, la tarea fundamental de una célula nerviosa es la integración: hace la sumatoria de todos los potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios provenientes de las neuronas presinápticas y sólo genera un potencial de acción cuando la suma de las señales excitatorias excede la suma de las inhibitorias en una cantidad mínima crítica. En síntesis, Eccles advirtió que la capacidad de las células nerviosas para integrar todos los potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios provenientes de las células que convergen sobre ella garantiza la univocidad de acción para el comportamiento descrito por Sherrington.

A mediados de la década de 1940, los que sostenían las posiciones opuestas en el debate coincidieron en aceptar que se genera un potencial sináptico en todas las células postsinápticas y que ése es, precisamente, el vínculo crucial entre el potencial de acción de la neurona presináptica y el de la célula postsináptica. Sin embargo, ese descubrimiento no hizo más que precisar el interrogante: en el sistema nervioso central, ¿el potencial sináptico se desencadenaba por una acción química o por una acción eléctrica?

Dale y su colega William Feldberg, emigrado también de Alemania, dieron un paso decisivo cuando descubrieron que la acetilcolina, utilizada por el sistema nervioso autónomo para retardar el ritmo cardíaco, es también la sustancia que liberan las neuronas motoras de la médula espinal para excitar los músculos esqueléticos. Este hecho despertó el interés de Bernard Katz por averiguar si la acetilcolina era responsable del potencial sináptico en los músculos esqueléticos.

Egresado de la Universidad de Leipzig con calificaciones brillantes que lo hicieron merecedor de un premio, Katz —judío— había emigrado de la Alemania de Hitler en 1935. Se refugió en Inglaterra e ingresó al laboratorio de A. V. Hill del University College de Londres. Llegó al puerto de Harwich sin pasaporte, lo que constituyó, según sus palabras, “una experiencia terrorífica”. Tres meses después de llegar, asistió a una reunión realizada en Cambridge donde pudo observar de cerca una verdadera pelea entre los partidarios de la teoría eléctrica y los que sustentaban la teoría de la transmisión química. Más tarde escribió al respecto: “Para mi gran asombro, fui testigo de algo que parecía una pelea violenta entre J. C. Eccles y H. H. Dale, en la que lord Adrian hacía las veces de incómodo y reticente árbitro”. John Eccles, adalid de los partidarios de la teoría eléctrica, había presentado un artículo en el que refutaba apasionadamente la tesis fundamental de Henry Dale, abanderado de quienes sostenían la teoría química: que la acetilcolina actúa como transmisora de señales en las sinapsis del sistema nervioso. Katz continuaba así su relato de la reunión:

Tuve ciertas dificultades para seguir la discusión pues no conocía plenamente la terminología que utilizaban. La palabra *transmisor* evocaba en mí algo que tenía que ver con las radiocomunicaciones, y como esa asociación carecía de sentido, todo el tema se me hacía confuso.

De hecho, y dejando de lado la confusión de Katz, uno de los problemas de la teoría de la transmisión química radicaba en que nadie sabía cómo una señal eléctrica de la terminal presináptica podía causar la liberación de transmisores químicos ni cómo esta señal quí-

mica podía convertirse, a su vez, en una señal eléctrica en la neurona postsináptica. Durante los dos decenios siguientes, Katz se unió a los que procuraban responder estas dos preguntas y aplicar al sistema nervioso central lo que Dale y Loewi habían descubierto sobre el sistema nervioso autónomo.

No obstante, como ocurrió con Hodgkin y Huxley, la inminencia de la guerra interrumpió su trabajo. En agosto de 1939, un mes antes de que estallara la Segunda Guerra Mundial, Katz se sintió por demás incómodo con su situación de alemán refugiado en Inglaterra y aceptó una invitación de John Eccles para incorporarse a su equipo en Sydney, Australia.

Dicho sea de paso, otro hombre de ciencia que huyó de Europa para escapar de los nazis y que tuvo gran influencia sobre mi pensamiento, Stephen Kuffler, también terminó trabajando en el laboratorio de Eccles, en Sydney (figura 6.1). Kuffler había nacido en Hungría y se había formado como médico en Viena, para luego dedicarse a la fisiología. Tuvo que abandonar Austria en 1938 porque, además de tener un abuelo judío, era socialista. Había sido campeón de tenis de Austria y decía más tarde en broma que Eccles lo invitó a su laboratorio porque necesitaba un compañero hábil para sus partidos de tenis. Aunque Eccles y Katz tenían mucha mayor experiencia científica que él, Kuffler los sorprendió con su destreza quirúrgica. Podía hacer verdaderas maravillas, como disecar fibras musculares individuales para estudiar el input sináptico que ingresaba a la fibra muscular y provenía de un axón motor.

Katz, Kuffler y Eccles pasaron juntos los años de la guerra debatiendo las dos teorías en boga sobre la transmisión entre células nerviosas y musculares. Eccles intentó reconciliar las pruebas existentes sobre la transmisión química que, según él, debía ser lenta, con la rapidez de la transmisión de señales entre nervio y músculo. Supuso para ello que el potencial sináptico tiene dos componentes: un componente inicial veloz en el que interviene la señal eléctrica y una acción residual prolongada en la que interviene un transmisor químico como la acetilcolina. Katz y Kuffler se convirtieron a la teoría química cuando descubrieron que la acetilcolina interviene incluso en el componente inicial del potencial sináptico en los músculos.



Figura 6.1. Fueron tres los precursores de la teoría de la transmisión sináptica que trabajaron en colaboración durante la Segunda Guerra Mundial y luego hicieron aportes a ella en forma individual. Stephen Kuffler (izquierda, 1918-1980) caracterizó las propiedades de las dendritas de las langostas de río. John Eccles (centro, 1903-1997) descubrió la inhibición sináptica en la médula espinal y Bernard Katz (derecha, 1911-2002) descubrió los mecanismos de la excitación sináptica y la transmisión química. (Cortesías de Damien Kuffler.)

En 1944, cuando la guerra mundial estaba ya próxima a su fin, Katz volvió a Inglaterra y Kuffler emigró a los Estados Unidos. En 1945, Eccles aceptó una importante cátedra y se trasladó a la Universidad de Dunedin, en Nueva Zelanda, donde creó un nuevo laboratorio.

A medida que los experimentos ponían cada vez más en duda la teoría eléctrica de la transmisión sináptica, Eccles –hombre atlético, habitualmente enérgico y lleno de entusiasmo– comenzó a descorazonarse. Cuando nos hicimos amigos, a fines de la década de 1960, me contó que se sentiría eternamente agradecido a ese estado de abatimiento que le había permitido experimentar un gran cambio

intelectual. El cambio se produjo en el club de la universidad, al que iba siempre para distraerse después de la jornada de trabajo. Allí, en 1946, conoció a Karl Popper, filósofo de la ciencia de origen vienés que había emigrado a Nueva Zelanda en 1937 previendo la anexión de Austria. En el curso de esa conversación, Eccles comentó la polémica sobre la transmisión sináptica y dijo que aparentemente llevaba las de perder en una discusión que venía desde hacía mucho y que para él era fundamental.

Popper quedó fascinado. Le dijo a Eccles que no había motivo para desesperarse y que, por el contrario, debía estar más que contento pues nadie negaba sus descubrimientos sino su teoría, su interpretación de los fenómenos que había encontrado. Por lo tanto, Eccles hacía ciencia de la mejor calidad: las hipótesis opuestas sólo chocan cuando los hechos quedan claros y se pueden contraponer nítidamente interpretaciones contradictorias. Según Popper, estar equivocado en cuanto a la interpretación de un fenómeno carecía de importancia. La gran fuerza del método científico radica en su capacidad para rebatir hipótesis, es decir, la ciencia avanza mediante una infinita serie de ciclos de conjeturas y refutaciones cada vez más precisas. Algún científico propone una idea sobre la naturaleza y luego otros trabajan para observar hechos que confirman o refutan esa idea.

Según Popper, Eccles debía sentirse satisfecho. Lo apremió para que volviera al laboratorio, precisara sus ideas y perfeccionara los experimentos sobre la transmisión eléctrica con el objetivo de rebatir la hipótesis eléctrica él mismo si fuere necesario. Eccles describió en estos términos aquella entrevista:

Aprendí de Popper lo que es, para mí, la esencia de la investigación científica: que hay que permitirse especular e imaginar cuando se plantean hipótesis pero que después hay que verificarlas con el mayor rigor, recurriendo a todo el conocimiento existente e ideando situaciones experimentales sumamente estrictas que las pongan a prueba. De hecho, de él aprendí incluso a alegrarme con la refutación de una hipótesis largamente acariciada porque rebatirla también es una hazaña científica y mucho es lo que se llega a conocer mediante la refutación.

Mi contacto con Popper fue una liberación porque me permitió superar las rígidas convenciones en boga con respecto a la investigación científica. [...] Cuando uno se libera de esos dogmas estrechos, la investigación se transforma en una aventura apasionante que abre las puertas a nuevos horizontes. Creo que a partir de entonces esta actitud se ha reflejado en mi propia vida científica.

Eccles no tuvo que esperar mucho tiempo para que se refutara su teoría. De regreso al University College de Londres, Katz aportó pruebas directas de que la acetilcolina liberada por la neurona motora origina y explica todas las etapas del potencial sináptico. La acetilcolina se difunde velozmente a través de la hendidura sináptica y se une con mucha rapidez a receptores de la célula muscular. Más tarde, se probó que el receptor de la acetilcolina es una proteína con dos componentes fundamentales: un componente que se une a la acetilcolina y un canal iónico. Cuando la célula postsináptica reconoce la acetilcolina y ésta se une al receptor, el canal iónico se abre.

Katz avanzó aun más y mostró que los novedosos canales iónicos activados por un transmisor químico difieren de los canales de sodio y de potasio activados por voltaje en dos aspectos: responden en forma exclusiva a un único transmisor químico y permiten el paso de iones de sodio y de potasio. El pasaje simultáneo de iones de sodio y de potasio modifica el potencial de membrana en reposo en la célula muscular, llevándolo de -70 milivoltios a un valor próximo a cero. Además, aunque generado por una sustancia química, el potencial sináptico es muy veloz, tal como había previsto Dale. Cuando tiene intensidad suficiente, genera un potencial de acción que causa la contracción de la fibra muscular (figura 6.2).

Las investigaciones de Hodgkin, Huxley y Katz demuestran en conjunto que, fundamentalmente, existen dos tipos distintos de canales iónicos: los canales activados por voltaje generan potenciales de acción que transportan información *en el interior* de la neurona, mientras que los canales activados por transmisores químicos transmiten información *entre* distintas neuronas (o entre neuronas y células musculares), generando potenciales sinápticos en las células postsinápticas. De este modo, Katz demostró que, puesto que generan

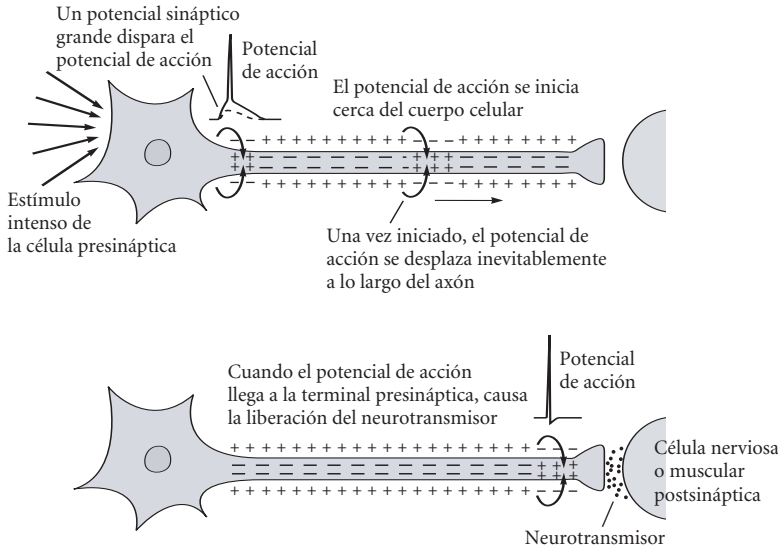


Figura 6.2. Propagación del potencial de acción

el potencial sináptico, los canales iónicos activados por transmisores traducen de hecho señales químicas provenientes de las neuronas motoras en señales eléctricas de las células musculares.

Así como existen enfermedades vinculadas con anomalías de los canales iónicos activados por voltaje, también hay dolencias vinculadas con los canales activados por transmisores. Por ejemplo, en la miastenia grave, enfermedad autoinmune que afecta mayoritariamente a los varones, se producen anticuerpos que destruyen los receptores de la acetilcolina en las células musculares y, por consiguiente, debilitan la acción muscular. Esa debilidad muscular puede ser tan grave que impida al paciente abrir los ojos.

La transmisión sináptica en la médula espinal y en el cerebro es mucho más compleja que la transmisión de señales entre las neuronas motoras y los músculos. Durante los años transcurridos entre 1925 y 1935, Eccles había trabajado personalmente con Sherrington en la médula espinal. Volvió a esas investigaciones en 1945 y les dedicó todo su tiempo, de modo que en 1951 tenía ya registros intracelulares de neuronas motoras. Sus estudios confirmaron el descubrimiento de

Sherrington de que las neuronas motoras reciben señales excitatorias e inhibitorias, y que esas señales provienen de neurotransmisores específicos que actúan sobre receptores también específicos. En la neurona motora, los neurotransmisores excitatorios liberados por las neuronas presinápticas reducen el valor absoluto del potencial de membrana en reposo de la célula postsináptica, llevándolo de -70 milivoltios a -55 milivoltios, umbral para el disparo del potencial de acción, mientras que los neurotransmisores inhibitorios aumentan el valor absoluto del potencial de membrana, llevándolo de -70 milivoltios a -75 milivoltios, circunstancia que dificulta mucho el disparo de un potencial de acción por parte de la célula.

En la actualidad sabemos que el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro es un aminoácido, el glutamato, y que el principal neurotransmisor inhibitorio es otro aminoácido, el ácido gama aminobutírico o GABA. Hay una diversidad de sustancias tranquilizantes –las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y las sustancias que producen anestesia general– que se unen a los receptores del GABA y tienen efecto tranquilizante porque aumentan la función inhibitoria de los receptores.

De esta manera, Eccles confirmó el descubrimiento de Katz de que la transmisión sináptica excitatoria está mediada por sustancias químicas y demostró que la transmisión sináptica inhibitoria también lo está. Al describir esos descubrimientos años después, Eccles escribió: “Karl Popper me había recomendado que precisara las hipótesis tanto como fuera posible, de modo que suscitaran ataques e incitaran a falsarlas. Me tocó a mí falsar mi propia hipótesis”. Eccles celebró su descubrimiento abandonando la hipótesis eléctrica que había defendido con tanto ardor y convirtiéndose sin reservas a la hipótesis química, cuya universalidad pasó a defender con idéntico fervor.

En esa época, octubre de 1954, Paul Fatt –uno de los más destacados colaboradores de Katz– redactó una reseña magistral acerca de la transmisión sináptica. Para ello, adoptó una perspectiva de largo alcance pues señaló que era prematuro inferir que la totalidad de las transmisiones sinápticas eran de naturaleza química. La reseña terminaba con estas palabras: “Aunque todo indica que hay transmisión química en esos empalmes [...] tan conocidos por los

fisiólogos, *es probable que exista transmisión eléctrica en otros empalmes*” [las cursivas son mías].

Tres años después, la conjetura de Fatt fue confirmada por Edwin Furshpan y David Potter, quienes hacían su trabajo posdoctoral en el laboratorio de Katz y descubrieron un caso concreto de transmisión eléctrica entre dos células nerviosas de la langosta de río. Como ocurre a veces en las polémicas científicas, ambas posiciones tenían mérito. Sabemos ahora que la gran mayoría de las sinapsis, incluso aquellas que se estudiaron cuando la polémica estaba en su apogeo, son de naturaleza química. No obstante, algunas neuronas establecen sinapsis eléctricas con otras células nerviosas. En estas últimas sinapsis, hay diminutos puentes entre las dos células que permiten el paso de la corriente eléctrica de una a la otra, tal como había pensado Golgi.

La existencia de dos formas de transmisión sináptica suscitó en mí algunos interrogantes que habrían de reaparecer más tarde. ¿Por qué predominan las sinapsis químicas en el cerebro? ¿Es que la transmisión química y la eléctrica desempeñan papeles distintos en el comportamiento?

En la etapa final de su excepcional carrera, Katz dejó de estudiar el potencial sináptico de la célula de destino para investigar la liberación de neurotransmisores en la célula presináptica. Quería averiguar cómo un proceso eléctrico que se producía en la terminal presináptica, el potencial de acción, determinaba la liberación de un transmisor químico. Hizo entonces otros dos descubrimientos notables. En primer lugar, la propagación del potencial de acción a lo largo del axón hacia la terminal presináptica determina la apertura de los canales activados por voltaje, que así admiten iones de calcio. Por su parte, la afluencia de iones de calcio en las terminales presinápticas inicia una serie de pasos moleculares que terminan en la liberación del neurotransmisor. De modo que en la célula que emite la señal, los canales de calcio activados por voltaje se abren por obra del potencial de acción e inician el proceso de traducción de la señal eléctrica a señal química, así como en la célula receptora los canales activados por el transmisor retraducen las señales químicas a señales eléctricas.

En segundo lugar, Katz descubrió que transmisores como la acetilcolina no se liberan en la terminal del axón como moléculas aisladas, sino en pequeños paquetes discretos que contienen aproximadamente 5.000 moléculas cada uno. Los denominó *quantos* y postuló que cada uno de ellos es un saco envuelto en una membrana, al que denominó vesícula sináptica. En 1955, las imágenes de una sinapsis tomadas por Sanford Palay y George Palade con un microscopio electrónico confirmaron las predicciones de Katz, pues mostraron que en la terminal sináptica hay multitud de vesículas. Más tarde se comprobó que esas vesículas contienen neurotransmisores (figura 6.3).

Para verificar aun más sus ideas, Katz tomó una decisión estratégica brillante. Dejó de estudiar la sinapsis neuromuscular en la rana y se dedicó a estudiar la sinapsis en la neurona gigante del calamar. Así, pudo inferir cómo actúan los iones de calcio cuando acuden a la terminal presináptica: la concentración de iones de calcio causa la fusión de las vesículas con la membrana citoplasmática de la terminal presináptica y abren un poro en ella, a través del cual las vesículas liberan el neurotransmisor en la hendidura sináptica. (figura 6.4).

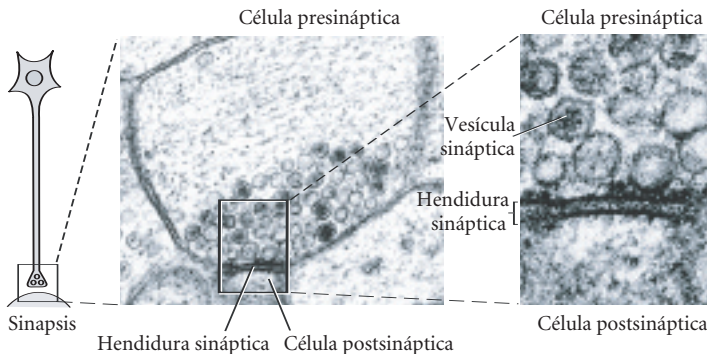


Figura 6.3. Cómo se transmiten las señales de una célula a otra. Las primeras imágenes de una sinapsis mostraron que hay en la terminal presináptica vesículas sinápticas que contienen unas 5.000 moléculas del neurotransmisor. Esas vesículas se agolpan cerca de la membrana de la terminal presináptica, donde se preparan para liberar el neurotransmisor en el espacio entre las dos células, la hendidura sináptica. Después de cruzar la hendidura, los neurotransmisores se unen a receptores ubicados en las dendritas de la neurona postsináptica. (Ilustración tomada de Jessell y Kandel, *Cell*, 1993, vol. 10, p. 2, con la debida autorización de Elsevier. La imagen del centro es cortesía de C. Bailey y M. Chen.)

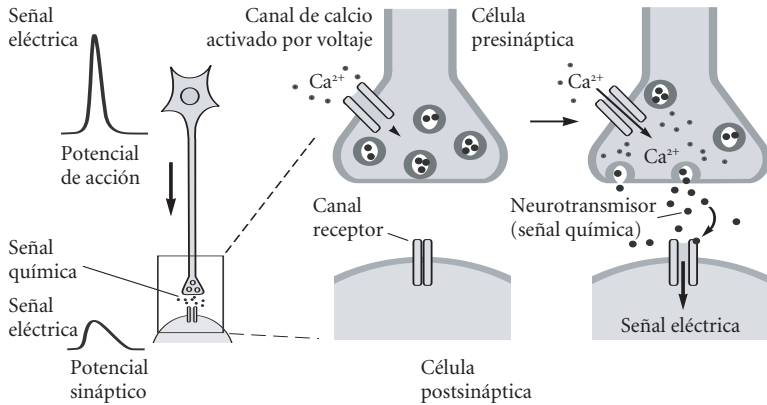


Figura 6.4. Traducción de señales eléctricas a señales químicas y retraducción inversa. Katz descubrió que cuando un potencial de acción ingresa en la terminal presináptica, causa la apertura de los canales de calcio, lo que permite la afluencia de calcio al interior de la célula. La abundancia de calcio, a su vez, determina la liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica. El neurotransmisor se une a los receptores superficiales de la neurona postsináptica y las señales químicas se retraducen a señales eléctricas.

Cuando fue evidente que las actividades cerebrales—la capacidad de percibir, pensar, aprender y almacenar información— pueden ser producto de señales químicas además de eléctricas, se despertó el interés de los bioquímicos por la ciencia del cerebro, terreno reservado antes a los anatomistas y a los electrofisiólogos. Además, como la bioquímica es el lenguaje universal de la biología, la transmisión sináptica suscitó el interés de los biólogos en general, por no hablar de los que estudiábamos el comportamiento y la mente, como yo.

Fue realmente una suerte para la ciencia mundial que Inglaterra, Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos abrieran sus puertas a notables investigadores de la sinapsis expulsados por Austria y Alemania, como Loewi, Feldberg, Kuffler y Katz. Me recuerda una anécdota de Sigmund Freud cuando llegó a Inglaterra y le mostraron la bella casa de las afueras de Londres en la que habría de vivir. Al ver la paz y la cortesía que lo rodeaban tras su emigración forzada, murmuró con típica ironía vienesa: “¡Heil Hitler!”.

7

Sistemas neuronales simples y complejos

Poco después de mi arribo a Columbia en 1955, Grundfest me sugirió que trabajara en colaboración con Dominick Purpura, joven médico a quien había convencido de que abandonara la carrera de neurocirujano y se consagrara a la investigación básica sobre el cerebro (figura 7.1). Cuando lo conocí, él acababa de tomar la decisión de dedicarse al estudio del córtex, la región de mayor desarrollo cerebral. Dom estaba interesado en los fármacos que influyen sobre la mente, de modo que los primeros experimentos que compartimos tenían que ver con el papel que desempeñaba en la producción de alucinaciones visuales un agente generador de efectos psicodélicos, el LSD (dietilamida del ácido lisérgico).

El descubrimiento del LSD se produjo en la década de 1940. A mediados de la década siguiente, era ya muy conocido pues su uso recreativo estaba enormemente difundido. Aldous Huxley había divulgado sus propiedades en un libro titulado *Las puertas de la percepción*, en el que describía cómo el LSD había ampliado su percepción de las experiencias visuales, produciendo imágenes intensas de vivos colores y dándole la sensación de mayor claridad. La capacidad del LSD y de otras drogas similares para alterar la percepción, el pensamiento y los sentimientos de un modo que sólo nos es accesible en los sueños y en los estados de exaltación religiosa la distingue radicalmente de otros tipos de drogas. La gente que toma LSD a menudo tiene la sensación de que su mente se ha expandido y dividido en dos: una parte organizada, que experimenta los efectos perceptivos intensificados y otra parte pasiva, que contempla los acontecimientos como mero observador. Por lo general, la atención se



Figura 7.1. Dominick Purpura (nacido en 1927) se formó como neurocirujano pero después se dedicó exclusivamente a la investigación e hizo aportes fundamentales sobre la fisiología de la corteza cerebral. Trabajé con él en los años 1955 y 1956, durante mi primer período de investigación en el laboratorio de Grundfest. Más tarde, Purpura llegó a ser uno de las principales figuras académicas de la Universidad de Stanford y de la Facultad de Medicina Albert Einstein. (Colección privada de Eric Kandel.)

vuelve hacia el interior y se pierde la discriminación neta entre el yo y lo que no lo es, lo que genera en la persona que usa LSD la sensación mística de formar parte del cosmos. En muchas personas, las distorsiones de la percepción adoptan la forma de alucinaciones visuales; en otras, el LSD puede causar reacciones psicóticas similares a la esquizofrenia. Por todas estas propiedades notables, Dom quería averiguar cómo funcionaba el LSD.

Un año antes, D. W. Woolley y E. N. Shaw, del Rockefeller Institute, habían descubierto que el LSD se une al mismo receptor que la serotonina, sustancia recientemente descubierta en el cerebro, considerada un neurotransmisor. En sus investigaciones emplearon un preparado muy utilizado por los farmacólogos experimentales, el músculo liso del útero de rata que, según pudieron comprobar, se contrae espontáneamente por efecto de la serotonina. El LSD contrarrestaba ese efecto de la serotonina uniéndose a su receptor y desplazándola. Este hecho les hizo suponer que el LSD también podía contrarrestar el efecto de la serotonina en el cerebro. Sugirieron además que, puesto que el LSD causa reacciones psicóticas, era posible que impidiera la acción normal de la serotonina en el cerebro. Si esta presunción se confirmaba, afirmaron, muy bien podría suceder que la serotonina fuera algo necesario para la cordura, para el funcionamiento normal del cerebro.

Aunque Dom no tenía prejuicio alguno contra el uso del músculo liso del útero de ratas para verificar hipótesis sobre las sustancias químicas del cerebro humano, pensó que una manera más pertinente de estudiar el funcionamiento cerebral en la salud y en la enfermedad sería observarlo directamente e indagar cómo actúan las drogas psicodélicas. Específicamente, quería averiguar cómo afecta el LSD la actividad sináptica de la corteza visual, región que se ocupa de la percepción visual y en la que se producían presumiblemente las espectaculares distorsiones de la percepción y las alucinaciones. Me pidió entonces que estudiáramos la acción de la serotonina en una vía neural de los gatos que termina en la corteza visual.

Anestesiámos a los animales, trepanamos el cráneo para dejar al descubierto el cerebro y colocamos electrodos en la superficie de la corteza visual. Descubrimos así que en la corteza visual, la serotonina y el LSD no se oponen entre sí, como ocurre en el músculo liso del útero. No sólo tenían el mismo efecto inhibitorio de las señales sinápticas, sino que tenían además un efecto recíproco multiplicador. En consecuencia, nuestras investigaciones, así como otras provenientes de otros laboratorios, parecían contradecir la idea de Woolley y Shaw de que los efectos distorsivos del LSD se debían al hecho de que bloqueaba la acción de la serotonina en el sistema visual. (Hoy en día, sabemos que la serotonina actúa sobre dieciocho tipos distintos de receptores cerebrales y que, aparentemente, sus efectos alucinatorios se deben a que estimula uno de esos receptores, propio del lóbulo frontal del cerebro.)

Era un resultado bastante satisfactorio. En el curso de esas investigaciones, Dom me enseñó a organizar experimentos con gatos, a tomar registros eléctricos y a operar el equipo de estimulación. Para mi total sorpresa, descubrí que el trabajo de laboratorio era muy atrayente, a diferencia de las tediosas clases que había recibido en los primeros años de la universidad y en la Facultad de Medicina. En el laboratorio, la ciencia es una herramienta para plantear preguntas interesantes sobre la naturaleza, para debatir si esas preguntas tienen importancia y están bien formuladas y para idear experimentos que permitan explorar las respuestas posibles a un interrogante en particular.

Aunque las preguntas que planteaban Grundfest y Purpura no tenían que ver directamente con el yo, el ello y el superyó, me hicieron comprender que la ciencia neural comenzaba ya a verificar ideas sobre algunos aspectos de las enfermedades mentales mayores, como las distorsiones de la percepción y las alucinaciones de la esquizofrenia.

Más importante aun, descubrí que las conversaciones con Grundfest y Purpura eran sumamente interesantes pues se trataba de individuos muy penetrantes y, a veces, muy afectos a los chismes sobre el trabajo de otros científicos, su carrera y su vida sexual. Dom era muy brillante, muy sólido desde el punto de vista técnico y sumamente entretenido (algún tiempo después dije de él que era el Woody Allen de la neurobiología). Comencé a darme cuenta de que la particularidad de la ciencia, en especial de la ciencia tal como se practica en los laboratorios norteamericanos, no proviene sólo de los experimentos sino del contexto social, de la sensación de igualdad entre discípulos y maestros y del espontáneo intercambio permanente de ideas y de críticas, franco a veces hasta la ferocidad. Grundfest y Purpura se admiraban mutuamente y juntos estaban empeñados en la organización del experimento, pero no por eso dejaba Grundfest de criticar los datos de Dom como si fuera un rival de otro laboratorio. Se mostraba tan exigente con los experimentos que se llevaban a cabo en su propio laboratorio y el de Dom como lo era con los experimentos realizados en otras instituciones.

Además de enterarme de las nuevas e importantes ideas que surgían de los estudios biológicos del cerebro, con ellos dos, y más tarde con Stanley Crain, joven colega de Grundfest, aprendí también metodología y estrategia. En un sentido mucho más vasto, así como los dolorosos recuerdos infantiles de la Viena de 1938 habrían de obsesionarme en los años posteriores, esas primeras experiencias positivas de investigación y las ideas que circulaban a mi alrededor cuando tenía 25 años tuvieron consecuencias muy importantes para mi pensamiento y para toda mi vida profesional.

Los descubrimientos sobre la serotonina y el LSD incitaron a Dom a llevar sus investigaciones hasta la frontera misma de lo técnicamente posible en la corteza de los mamíferos. Para activar la corteza visual habíamos utilizado fogonazos luminosos que activaban una vía que

terminaba en las dendritas neuronales de esa región. En esa época, se sabía muy poco sobre las dendritas. En particular, no se sabía si podían generar potenciales de acción, como los del axón. A partir de sus investigaciones, Purpura y Grundfest sostuvieron que las dendritas tenían propiedades eléctricas limitadas: podían producir potenciales sinápticos pero no podían generar potenciales de acción.

Al proponer esa conclusión, sin embargo, Grundfest y Purpura manifestaron que sólo era tentativa, pues no estaban seguros de que los métodos experimentales utilizados fueran adecuados para el estudio de las dendritas. Para detectar cambios en la transmisión sináptica producidos por el LSD, lo ideal habría sido obtener registros intracelulares provenientes de la actividad de las dendritas de la corteza visual tomando una célula por vez. Esa técnica exigía el uso de diminutos electrodos de vidrio, como los que habían utilizado Katz para estudiar individualmente fibras musculares y Eccles para investigar individualmente el funcionamiento de las neuronas motoras. Después de algunas discusiones, llegaron a la conclusión de que los registros intracelulares no serían fructíferos porque las neuronas de la corteza visual son mucho más pequeñas que las células estudiadas por Katz y Eccles. Parecía sumamente difícil registrar la actividad eléctrica de las delgadísimas dendritas, cuyo tamaño es veinte veces menor que el del cuerpo celular.

Mientras se discutían estos temas, me encontré una vez más con los trabajos de Stephen Kuffler. Cierta noche, Grundfest puso en mis manos un número del *Journal of General Physiology* en el que había tres artículos de Kuffler sobre sus estudios acerca de células nerviosas individuales de la langosta de río y sus dendritas. Me pareció notable que un neurofisiólogo contemporáneo estudiara la langosta de río pues uno de los primeros trabajos científicos de Freud, publicado en 1882 a los 26 años, ¡se refería precisamente a las células nerviosas de la langosta! En el curso de esas investigaciones, Freud descubrió independientemente de Cajal que el cuerpo de la célula nerviosa y todos sus “procesos” constituyen una unidad, la unidad del sistema cerebral de señales.

Leí los artículos de Kuffler como pude. Aunque no los comprendí plenamente, algo se me hizo evidente de inmediato: Kuffler había

llevado a cabo en la langosta lo que Purpura y Grundfest querían hacer con el cerebro de los mamíferos y no podían concretar. En esos artículos, en ausencia de otras células nerviosas, Kuffler había podido ver individualmente las ramificaciones dendríticas y había podido registrar los efectos de los cambios eléctricos sobre ellas.

Los artículos de Kuffler me hicieron comprender que la elección de un sistema anatómicamente simple es decisiva para el éxito experimental y que los animales invertebrados son una riquísima fuente de sistemas simples. También recordé al leerlos que la elección del sistema experimental es una de las decisiones más importantes que el biólogo tiene a su alcance, lección que había aprendido previamente cuando estudié los trabajos de Hodgkin y Huxley sobre el axón gigante del calamar y los de Katz sobre la sinapsis en ese mismo axón.

Todas esas ideas tuvieron un efecto enorme sobre mí y despertaron mi afán por ensayar estrategias de investigación similares por mi cuenta. Aún no tenía ninguna idea concreta, pero había empezado a pensar como un biólogo. Sabía que todos los animales tienen alguna forma de vida mental que refleja la arquitectura de su sistema nervioso y también sabía que quería estudiar las funciones del sistema nervioso a escala celular. En resumen, llegado a este punto mi impresión era que alguna vez quizá me conviniera verificar mis ideas en un animal invertebrado.

Después de recibirme de médico en 1956, me desempeñé durante un año como residente en el Hospital Montefiore de Nueva York. En la primavera boreal de 1957, durante un breve período optativo de la residencia, volví al laboratorio de Grundfest y trabajé seis semanas con Stanley Crain, quien tenía un dominio magistral de los sistemas simples. Quería trabajar con él porque era un biólogo celular que había buscado sistemas experimentales convenientes para resolver algunos problemas importantes. Fue uno de los primeros que estudió las propiedades de células nerviosas aisladas extraídas del cerebro y desarrolladas en cultivos. ¡Nada más simple que eso!

Conociendo mi interés creciente en los invertebrados, Grundfest me sugirió que armara un sistema de registro electrofísico con la ayuda de Crain. Podría utilizar ese sistema para repetir el experimento de Hodgkin y Huxley registrando esta vez los impulsos eléc-

tricos en el gran axón de la langosta de río, que controla la cola del animal y, por lo tanto, su huida de los predadores. El axón de la langosta es más pequeño que el del calamar pero muy grande de todas maneras.

Crain me mostró cómo fabricar microelectrodos de vidrio que luego debería insertar en cada axón y cómo obtener e interpretar los registros eléctricos correspondientes. Mientras hacía esos experimentos —que no eran más que ejercicios de laboratorio pues no estaba investigando nada conceptualmente nuevo—, sentí por primera vez el placer de trabajar por mi cuenta. Conecté la salida del amplificador que utilizaba para registrar la señal eléctrica a un altoparlante, como Adrian lo había hecho treinta años antes. Cada vez que perforaba la célula, podía oír los chasquidos del potencial de acción. No me gusta el sonido de las balas, pero los tres chasquidos que producía el potencial de acción me resultaban fascinantes. La idea de que había conseguido perforar el axón y que estaba oyendo la actividad cerebral de la langosta cuando su sistema nervioso transmitía mensajes me parecía maravillosa. Me estaba transformando en un auténtico psicoanalista: ¡escuchaba los pensamientos profundos y recónditos de la langosta de río!

Los magníficos y simples resultados que obtuve en esos primeros experimentos con el sistema nervioso de la langosta me hicieron una profunda impresión y confirmaron la importancia de saber elegir el animal más conveniente para llevar a cabo las investigaciones. Hice mediciones del potencial de membrana en reposo y del potencial de acción; confirmé también que el potencial de acción es un impulso del tipo “todo o nada” y que no sólo anula el potencial de reposo sino que lo supera. Los resultados que obtuve no tenían nada de original, pero para mí fueron excepcionales.

Como consecuencia de los dos períodos en que había trabajado en su laboratorio, Grundfest se ofreció a proponerme para un puesto de investigador en el Instituto Nacional para la Salud Mental (*National Institute of Mental Health*, NIMH), repartición del Instituto Nacional de Salud (NIH), para evitar que me incorporaran a las fuerzas armadas. En los años posteriores a la Guerra de Corea, se reclutaban médicos para atender a los miembros de las fuerzas armadas y su familia. Trabajar en el Servicio de Salud Pública, que dependía

entonces de la prefectura naval, era una forma alternativa de prestar servicio activo para los que podían ser reclutados y el NIH formaba parte del sistema de salud pública. Vista la recomendación de Grundfest, Wade Marshall –jefe del laboratorio de neurofisiología del NIMH– aceptó mi ingreso, programado para julio de 1957.

A fines de la década de 1930, Wade Marshall era probablemente el joven más prometedor y de formación más acabada entre los que se dedicaban al estudio del cerebro en todos los Estados Unidos (figura 7.2). En una serie de investigaciones ya clásicas, se había planteado un interrogante fundamental: ¿cómo están representados en el cerebro de gatos y monos los receptores táctiles de la superficie corporal, por ejemplo los de las manos, el pecho y la espalda? Junto con varios colaboradores descubrió que la representación interna del tacto está distribuida espacialmente: a zonas contiguas en el cuerpo, corresponden zonas también contiguas en el cerebro.

Cuando Marshall inició sus investigaciones, ya se sabía mucho sobre la anatomía de la corteza cerebral, estructura de convoluciones que cubre los dos hemisferios simétricos frontales y se divide en cuatro partes o lóbulos (frontal, parietal, temporal y occipital) (figura 7.3). Si se la despliega, la corteza cerebral humana tiene el tamaño de un gran mantel, aunque su espesor es algo mayor.



Figura 7.2. Wade Marshall (1907-1972) trazó por primera vez un mapa pormenorizado de la representación sensorial del tacto y la visión en la corteza cerebral. Empezó a trabajar en el NIH en 1947 y llegó a ser jefe del Laboratorio de Neurofisiología del nimh en 1950. En esta institución trabajé bajo su dirección entre 1957 y 1960. (Cortesía de Luise Marshall.)

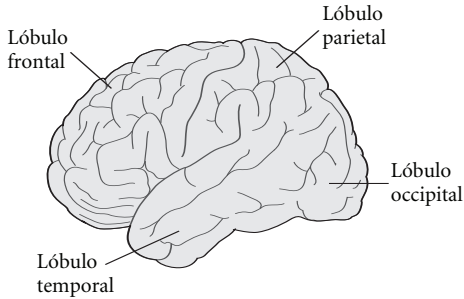


Figura 7.3. Los cuatro lóbulos de la corteza cerebral. El lóbulo frontal integra el circuito neural que gobierna los juicios sociales, las actividades de planificación y organización, ciertos aspectos del lenguaje, el control de los movimientos y una forma de memoria de corto plazo llamada memoria de trabajo. El lóbulo parietal recibe información sensorial acerca del tacto, la presión y el espacio que rodea el cuerpo y contribuye a integrarla en forma de percepciones coherentes. El lóbulo occipital interviene en la visión. El lóbulo temporal interviene en los procesos auditivos y en ciertos aspectos del lenguaje y la memoria.

Contiene alrededor de 100.000 millones de neuronas, cada una de las cuales establece 1.000 sinapsis aproximadamente, lo que implica un total de 100 billones de conexiones sinápticas.

Marshall comenzó a estudiar la sensación del tacto cuando hacía su posgrado en la Universidad de Chicago, en 1936. Descubrió que cuando se mueven los pelos de la pata de un gato o se toca su piel, se produce una respuesta eléctrica en grupos específicos de neuronas de la corteza somatosensorial, región del lóbulo parietal que gobierna el sentido del tacto. Esas investigaciones sólo demostraban que el sentido del tacto tiene una representación cerebral, pero Marshall advirtió de inmediato que podía avanzar mucho más. Quería saber si zonas contiguas de la piel están representadas en zonas contiguas de la corteza somatosensorial o están dispersas al azar.

A fin de contar con alguien que lo guiara en su indagación, una vez doctorado Marshall comenzó a trabajar con Phillip Bard, jefe del departamento de fisiología de la Facultad de Medicina Johns Hopkins y figura eminente de la biología norteamericana. Bajo su dirección realizó estudios en monos que les permitieron comprobar que la totalidad de la superficie corporal está representada en la corteza somatosensorial como un mapa neural en el que cada punto corresponde unívocamente a un punto de la superficie. Las

partes contiguas de la superficie corporal, como los dedos, están representadas también en forma contigua en la corteza. Pocos años después, un neurocirujano canadiense de dotes extraordinarias, Wilder Penfield, hizo el mismo estudio en seres humanos y reveló que las zonas del cuerpo más sensibles al tacto están representadas por zonas más extensas de la corteza somatosensorial (figura 7.4).

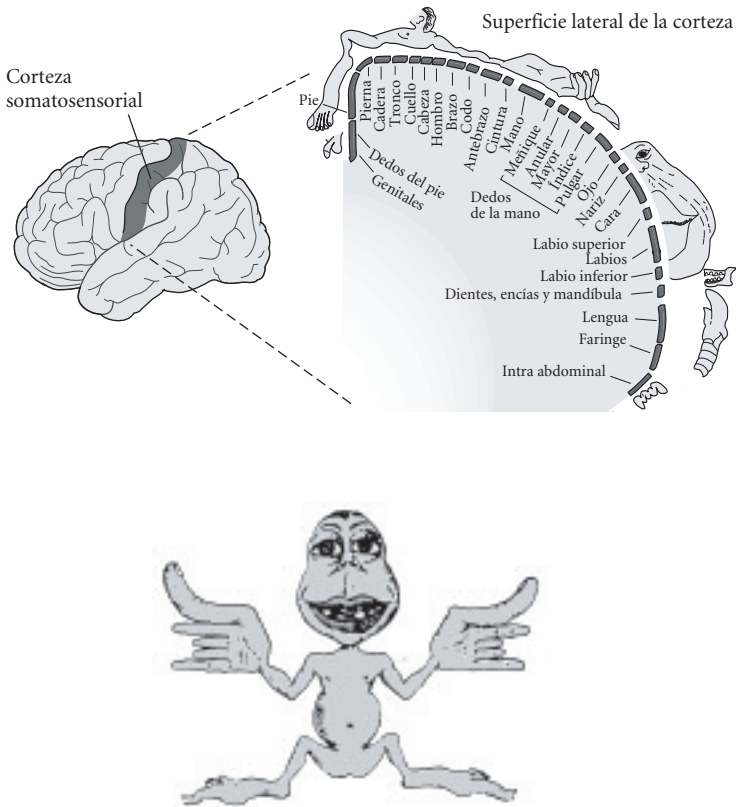


Figura 7.4. Mapa sensorial del cuerpo, tal como está representado en el cerebro.

La corteza somatosensorial, franja del lóbulo parietal, recibe las sensaciones táctiles. Cada zona del cuerpo está representada por separado. Los dedos, la boca y otras zonas particularmente sensibles ocupan la mayor parte del espacio. Wilder Penfield bautizó este mapa en corte con el nombre de homúnculo sensorial. Abajo, se ofrece una representación del homúnculo sensorial como figura que refleja el mapa sensorial: es una figura algo parecida a un ser humano con enormes manos, dedos y boca. (Ilustración tomada de Colin Blakemore, *Mechanics of the mind*, ©Cambridge University Press, 1977.)

Después de esas investigaciones, Marshall descubrió que los receptores de luz de la retina también están representados ordenadamente en la corteza visual primaria, que es una región del lóbulo occipital. Por último, demostró que en el lóbulo temporal hay un mapa de las frecuencias sonoras, en el que las distintas alturas tonales también se hallan representadas sistemáticamente.

Esos descubrimientos revolucionaron nuestra manera de concebir la organización y la representación de la información en el cerebro. Marshall demostró que, aun cuando los distintos sistemas sensoriales llevan diferentes tipos de información y terminan en regiones diferentes del cerebro, todos comparten una lógica organizativa común: la totalidad de la información sensorial está organizada topográficamente en el cerebro en forma de mapas precisos de los receptores sensoriales del cuerpo, como la retina, la membrana basilar del oído o la piel de la superficie corporal.

Es más fácil comprender los mapas sensoriales observando la representación del tacto en la corteza somatosensorial. El sentido del tacto comienza en receptores cutáneos que traducen la energía de un estímulo —por ejemplo, la energía transmitida por un pinchazo— a señales eléctricas de las neuronas sensoriales, señales que se transmiten hacia el cerebro a lo largo de determinadas vías y al hacerlo pasan por varias etapas de procesamiento, o de relevo, en el tallo cerebral y en el tálamo antes de arribar a la corteza somatosensorial. En cada etapa, las señales que provienen de puntos adyacentes en la piel son transmitidas por fibras nerviosas también contiguas. Así, la estimulación de dos dedos contiguos, por ejemplo, activa conjuntos de células contiguas en el cerebro.

El conocimiento de los mapas sensoriales del cerebro y de su organización topográfica es sumamente útil para el tratamiento de los enfermos. Como esos mapas son increíblemente precisos, hace ya mucho tiempo que la neurología clínica se transformó en una disciplina de diagnóstico muy exacta aunque, mientras no existieron los sistemas modernos de diagnóstico por imágenes, descansaba exclusivamente en herramientas primitivas: un copo de algodón para examinar el tacto, un alfiler de gancho para verificar si había dolor, un diapasón para comprobar si se percibían vibraciones y un martillito para los actos reflejos. Las perturbaciones del sistema

sensorial y del sistema motor pueden localizarse con sorprendente precisión porque existe una relación biunívoca entre los distintos puntos del cuerpo y las áreas cerebrales correspondientes.

La epilepsia de Bravais-Jackson, descrita por primera vez por el neurólogo británico John Hughlings Jackson en 1878, brinda un ejemplo espectacular de esa relación biunívoca. Durante los ataques, hay sensaciones de entumecimiento, de quemazón o de picazón que comienzan en un lugar y se expanden luego por todo el cuerpo. Por ejemplo, la sensación de entumecimiento puede iniciarse en la punta de los dedos y al cabo de un minuto extenderse a toda la mano, el brazo, el hombro, la espalda y la pierna del mismo lado, en ese orden. El mapa sensorial del cuerpo explica la secuencia de las sensaciones: el ataque epiléptico —que es una onda de actividad eléctrica anormal en el cerebro— comienza en el área lateral de la corteza somatosensorial, en la que está representada la mano, y luego se propaga por la corteza hacia la línea media, donde está representada la pierna.

Sin embargo, la proeza científica de Marshall tenía un alto precio: los experimentos eran agotadores pues a veces duraban más de veinticuatro horas corridas. Además, había rozamientos con Bard. En 1942, Marshall sufrió un ataque agudo de psicosis paranoide durante el que amenazó físicamente a Bard. Fue necesario internarlo durante dieciocho meses.

A fines de la década de 1940, cuando volvió a investigar, Marshall se dedicó a un conjunto de problemas radicalmente distintos: la depresión cortical propagada, en la que se induce un silenciamiento reversible de la actividad eléctrica del córtex por medio de un dispositivo experimental. Cuando ingresé al NIH, el punto culminante de la carrera de Marshall ya era cosa del pasado. Él todavía llevaba a cabo experimentos ocasionales pero había perdido ímpetu y claridad, de modo que dedicaba buena parte de su energía a asuntos administrativos, tareas en las que se desempeñaba muy bien.

Aunque era excéntrico, temperamental y desconfiado hasta lo imprevisible, también era muy generoso con la gente joven que estaba a su cargo. De él aprendí mucho sobre la modestia y el rigor que deben imperar en un laboratorio científico. Su conducta profesional se regía por normas muy elevadas y tenía un gran sentido del humor que se reflejaba en los aforismos extraordinarios que acu-

dían a sus labios en el momento más indicado. Uno de sus comentarios predilectos, que repetía cada vez que se ponía en duda alguno de sus descubrimientos, era el siguiente: “Estábamos confundidos y ellos también, pero nosotros estamos más acostumbrados a estar confundidos”. En otras ocasiones musitaba: “las cosas seguirán así durante algún tiempo, y después... empeorarán”.

Además de aprender de él la humildad, también advertí que es posible recuperarse de una enfermedad mental grave con el tiempo y una gran entereza (entonces no había aún drogas terapéuticas). También entendí todo lo que puede hacer una persona que se ha recuperado de una enfermedad tan demoledora. Como yo, muchos jóvenes de aquella época que luego hicieron una carrera científica excepcional debemos el ímpetu inicial y buena parte del éxito posterior al ejemplo profesional y personal de Wade Marshall. Pese a mi inexperiencia, él no ejerció presión para que trabajara exclusivamente en los temas de su interés. Por el contrario, me permitió pensar en lo que quería hacer: estudiar cómo se realizan en el cerebro los procesos del aprendizaje y de la memoria. La ciencia nos da oportunidad de probar ideas nuevas y si uno no teme a los tropiezos, nos ofrece un camino para verificar ideas incipientes, importantes y audaces. Marshall me dio libertad para pensar en forma creativa.

Grundfest, Purpura, Crain, Marshall y más tarde Kuffler influyeron enormemente en mi carrera. Me cambiaron la vida. Junto con el señor Campagna, que allanó el camino para que pudiera ingresar a Harvard, son ejemplos de la importancia de la relación maestro-discípulo para el desarrollo intelectual. También son un ejemplo del papel que cumplen las influencias casuales y la generosidad de espíritu para alentar a los jóvenes. Por su parte, los jóvenes deben empeñarse en tener una mente abierta y en buscar lugares donde los rodeen intelectos de primera línea.

8

A distintos tipos de memoria, distintas regiones cerebrales

En la época en que me incorporé al laboratorio de Wade Marshall, mis ideas habían avanzado. Ya no acariciaba el ingenuo propósito de hallar en el cerebro el yo, el ello y el superyó, y lo había reemplazado por una idea algo menos vaga: tenía la impresión de que determinando el fundamento biológico de la memoria podría acercarme a la comprensión de los procesos mentales superiores. Para mí, era evidente que el aprendizaje y la memoria son procesos cruciales para el psicoanálisis y la psicoterapia. Al fin y al cabo, muchos problemas psicológicos son producto del aprendizaje, y el psicoanálisis descansa sobre el principio de que lo aprendido puede desaprenderse. En un sentido amplio, el aprendizaje y la memoria son primordiales para la identidad misma: somos quienes somos por obra de ellos.

En aquellos años, sin embargo, la biología del aprendizaje y de la memoria era una verdadera confusión. Las ideas que predominaban eran las de Karl Lashley, profesor de psicología de Harvard que había convencido a muchos hombres de ciencia de que en el córtex no había zonas específicas dedicadas a la memoria.

Poco después de mi arribo al NIMH, dos investigadores cambiaron totalmente lo que se pensaba al respecto. En un artículo publicado muy poco antes, Brenda Miller, psicóloga del Instituto Neurológico de Montreal, perteneciente a la Universidad McGill, y William Scoville, neurocirujano de Hartford, Connecticut, informaban que habían rastreado recuerdos hasta regiones específicas del cerebro. Esa novedad conmovió mis concepciones y las de muchos otros, pues implicaba que tal vez fuera posible poner punto final a una controversia muy antigua sobre la mente humana.

Hasta mediados del siglo xx, las indagaciones sobre el lugar que ocupaba la memoria en el cerebro se canalizaron conforme a dos concepciones opuestas sobre el funcionamiento del cerebro y, en especial, de la corteza cerebral. Una de ellas postulaba que el córtex está compuesto por regiones discretas que tienen funciones específicas: hay una región que representa el lenguaje, otra que representa la visión, y así sucesivamente. La otra teoría suponía que las distintas capacidades mentales son producto de la actividad mancomunada de toda la corteza.

El primer adalid de la teoría de que las distintas aptitudes mentales están vinculadas con regiones específicas de la corteza fue Franz Joseph Gall, médico y neuroanatomista alemán que fue profesor de la Universidad de Viena entre 1781 y 1802. Gall hizo dos aportes conceptuales perdurables a la ciencia de la mente. En primer lugar, sostuvo que *todos* los procesos mentales son biológicos y provienen del cerebro. En segundo lugar, propuso la teoría de que el córtex tiene muchas regiones diferenciadas, cada una de las cuales gobierna funciones mentales específicas.

La teoría de que todos los procesos mentales son biológicos lo enfrentó al dualismo, teoría predominante en su época. Proclamada en 1632 por René Descartes, matemático y padre de la filosofía moderna, esta teoría sostiene que los seres humanos tienen una naturaleza dual: el cuerpo, que es material, y el alma, que está fuera del cuerpo y es inmaterial e indestructible. Esa naturaleza dual entraña dos tipos de sustancias: la *res extensa* –sustancia física que constituye el cuerpo, incluido el cerebro– fluye a lo largo de los nervios y transmite los “espíritus animales” a los músculos; la *res cogitans*, en cambio, es la sustancia inmaterial del pensamiento, algo exclusivamente humano que origina el pensamiento racional y la conciencia, y refleja en su carácter inmaterial la índole espiritual del alma. Descartes creía que esos dos agentes interactuaban por medio de la glándula pineal, pequeña estructura emplazada en las profundidades de la zona media del cerebro.

Ante la posible amenaza a su autoridad que implicaban los nuevos descubrimientos anatómicos, la Iglesia Católica Romana abrazó el dualismo porque entrañaba la separación del reino de la ciencia y el de la religión. La argumentación radical de Gall en favor de una

concepción materialista de la mente atrajo a la comunidad científica porque ponía punto final a la idea de un alma que no era biológica, pero, al mismo tiempo, era una amenaza para los poderosos sectores conservadores de la sociedad. De hecho, el emperador Francisco I le prohibió a Gall dar clases públicas y lo expulsó de Austria.

Gall también hizo conjeturas sobre las regiones de la corteza encargadas de diferentes actividades. La psicología académica de la época se había puesto de acuerdo en que existían veintisiete facultades mentales, a las que Gall asignó veintisiete regiones del córtex y les dio el nombre de “órganos mentales”.* (Más tarde, el propio Gall y otros autores agregaron otras regiones.) Esas facultades mentales, como la memoria de los hechos, la cautela, la reserva, la esperanza, la creencia en Dios, la sublimidad, el amor a la progenie y el amor romántico, eran facultades abstractas y concretas a la vez, pero Gall sostenía que cada una de ellas estaba controlada por una única región específica del cerebro. Así, la teoría de la localización funcional inauguró un debate que continuó durante el siglo siguiente.

Aunque correcta en principio, la teoría de Gall era errónea en sus detalles. En primer lugar, la mayor parte de las “facultades” que en ese entonces se consideraban funciones mentales discretas eran demasiado complejas para tener origen en una única región del córtex. En segundo lugar, el método de Gall para asignar funciones a zonas específicas del cerebro era erróneo.

Gall desconfiaba de las investigaciones sobre el comportamiento de personas que habían perdido parte del cerebro, de modo que no tuvo en cuenta los hallazgos clínicos. En su lugar, ideó un método que se fundamentaba en estudios del cráneo, pues creía que las distintas zonas de la corteza crecían con el uso y que ese crecimiento generaba protuberancias en el cráneo (figura 8.1).

* En la “cabeza simbólica” que presenta Kandel en la figura 8.1 se utiliza aproximadamente la traducción al inglés que hizo el Dr. Spurzheim de los nombres que dio Gall a las facultades mentales. Puede hallarse más información al respecto, además de una tabla con la nomenclatura original en alemán y traducciones más o menos felices al inglés y francés en *The history of phrenology on the web*, resumen de John van Wihe (historiador de la ciencia que trabaja en la Universidad de Cambridge) que sirvió de guía para nuestra traducción al castellano. Leyendo la nomenclatura original y las distintas traducciones se podrá apreciar que las definiciones no son demasiado precisas y muchas veces se superponen. [N. de la T.]

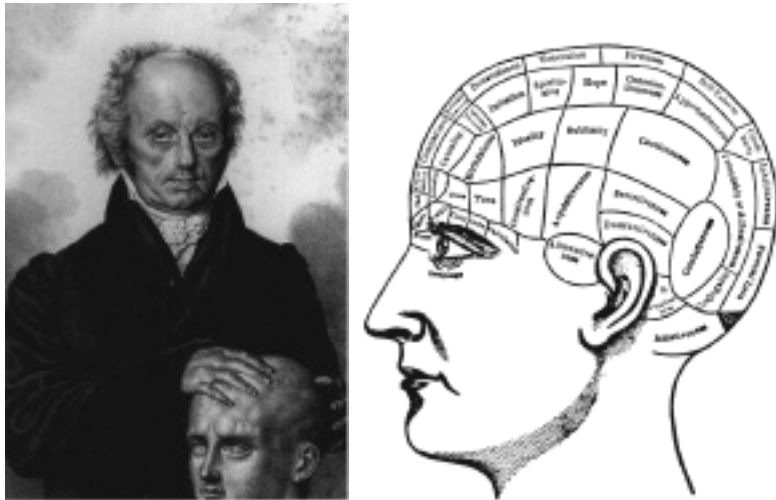


Figura 8.1. Frenología. Partiendo de sus observaciones, Franz Joseph Gall (1758-1828) asignó las distintas funciones mentales a regiones específicas del cerebro. Más tarde elaboró todo un sistema, la frenología, que vinculaba la personalidad con las protuberancias del cráneo. (El retrato de Gall es cortesía de Anthony A. Walsh.)

Desde su juventud, desarrolló esa idea por etapas. Cuando todavía asistía a la escuela, tuvo la impresión de que los compañeros más inteligentes tenían ojos y frente prominentes. Por el contrario, una viuda romántica y encantadora que conoció por ese entonces tenía una cabeza prominente en su parte posterior. Gall concibió así la creencia de que una gran inteligencia genera una gran masa en la zona frontal del cerebro, mientras que la pasión romántica hace crecer su zona posterior. En cada caso, las zonas correspondientes del cráneo incrementaban también su volumen por el crecimiento interior. Según esta teoría, entonces, estudiando las protuberancias y hendiduras del cráneo de personas dotadas de determinadas facultades era posible identificar los centros que les correspondían en el cerebro.

Gall sistematizó más su pensamiento cuando, joven aún, lo nombraron director de un hospicio en Viena. Allí pudo examinar el cráneo de algunos criminales y halló en ellos una protuberancia sobre el oído, muy similar a la de los animales carnívoros. Vinculó ese rasgo anatómico con una parte del cerebro que sería responsable del comportamiento destructivo y sádico. En ese enfoque de la

localización de las facultades mentales descansa la frenología, disciplina que establece una correlación de la personalidad y el carácter con la forma del cráneo.

A fines de la década de 1820, las ideas de Gall y la frenología se habían divulgado enormemente, incluso entre el público no especializado. Pierre Flourens, neurólogo experimental francés, decidió ponerlas a prueba. Utilizando diversos animales en sus experimentos, extrajo una por una las distintas regiones del córtex que Gall vinculaba con determinadas funciones mentales, pero no pudo verificar ninguno de los déficits comportamentales que Gall había predicho. De hecho, Flourens no pudo vincular ningún déficit de comportamiento con regiones específicas de la corteza. Lo único que importaba era el tamaño de la masa cerebral extraída, no su ubicación ni la complejidad del comportamiento.

Por lo tanto, Flourens llegó a la conclusión de que todas las regiones de los hemisferios cerebrales tienen pareja importancia y afirmó que la corteza es equipotencial, es decir, que cualquier región puede llevar a cabo cualquiera de las funciones. En consecuencia, una lesión en una región determinada del córtex no afectaría ninguna capacidad más que a otra. Resumió sus conclusiones en estos términos: “Todas las percepciones, todas las voliciones ocupan el mismo lugar en estos órganos [cerebrales]; las facultades de percibir y concebir, así como la voluntad, son, por ende, meros constituyentes de una facultad que es esencialmente única”.

La concepción de Flourens se divulgó rápidamente. La aceptación que tuvo se debió en parte a la fiabilidad del trabajo experimental, pero también entrañaba una reacción religiosa y política contra la perspectiva materialista de Gall. Si la concepción materialista del cerebro era correcta, no había necesidad alguna de postular la existencia del alma como mediadora de las funciones cognitivas humanas.

El debate entre los partidarios de la teoría de Gall y los que apoyaban la posición de Flourens tiñó el pensamiento acerca del cerebro durante las décadas siguientes. No fue posible resolverlo hasta la segunda mitad del siglo XIX, cuando atrajo la atención de dos neurólogos: Pierre-Paul Broca, que trabajaba en París, y Carl Wernicke, de Breslau, Alemania. En el curso de sus investigaciones con pacien-

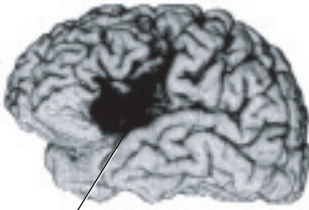
tes que presentaban déficits específicos del lenguaje o afasias, Broca y Wernicke hicieron varios descubrimientos importantes. En conjunto, constituyen uno de los capítulos más apasionantes del estudio del comportamiento humano, pues permitieron vislumbrar por primera vez los fundamentos biológicos de una capacidad cognitiva compleja: el lenguaje.

En lugar de estudiar el cerebro normal para verificar las ideas de Gall, como había hecho Flourens, Broca y Wernicke estudiaron estados patológicos, eso que los médicos llaman experimentos de la naturaleza. Consiguieron vincular perturbaciones específicas del lenguaje con lesiones en determinadas regiones de la corteza y aportaron así pruebas convincentes de que al menos algunas de las funciones mentales superiores se originaban allí.

La corteza cerebral tiene dos características importantes: en primer lugar, aunque los dos hemisferios parecen ser imágenes especulares uno del otro, difieren en su estructura y en sus funciones. En segundo lugar, cada hemisferio se ocupa primordialmente de las actividades sensoriales y motoras correspondientes al lado opuesto del cuerpo. Así, la información sensorial que llega a la médula desde el lado izquierdo del cuerpo —desde la mano izquierda, por ejemplo— cruza hacia el lado derecho del sistema nervioso en su camino hacia la corteza cerebral. Análogamente, las áreas motoras del hemisferio derecho controlan los movimientos del lado izquierdo del cuerpo.

Broca (figura 8.2), quien también era cirujano y antropólogo, fundó una disciplina que conocemos hoy como neuropsicología, ciencia que estudia las alteraciones de los procesos mentales producidas por lesiones cerebrales. En 1861, describió el caso de un zapatero de París de 51 años, llamado Leborgne, que veinte años antes había sufrido un derrame cerebral, como consecuencia del cual perdió la capacidad de hablar con fluidez, aunque sus gestos y ademanes indicaban que comprendía muy bien lo que se le decía. No padecía ninguno de los déficit motores clásicos que afectan el habla: no tenía dificultad para mover la lengua, ni la boca ni las cuerdas vocales. De hecho, podía emitir sonidos aislados, podía silbar y entonar melodías sin dificultad, pero no podía hablar gramaticalmente ni armar oraciones complejas. Además, sus impedimentos no se limitaban al lenguaje hablado: tampoco podía expresar sus ideas en forma escrita.

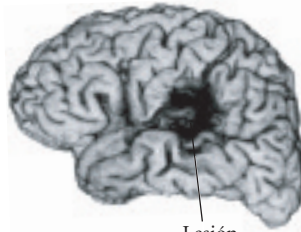
Paul Broca



Lesión

Broca (1824-1880) descubrió que una lesión en el lóbulo frontal del hemisferio cerebral izquierdo impide hablar al paciente.

Carl Wernicke



Lesión

Wernicke (1848-1905) descubrió que una lesión en la zona posterior del hemisferio cerebral izquierdo impide al paciente comprender el lenguaje.

Figura 8.2. Dos precursores del estudio de las funciones cerebrales que intervienen en el lenguaje. (Retratos tomados de Kandel, Schwartz y Jessell, *Essentials of neural science and behavior*, McGraw-Hill, 1995. Las imágenes del cerebro son cortesía de Hanna Damasio.)

Leborgne murió un año después de que Broca lo examinara por primera vez. Cuando hizo la autopsia, Broca descubrió una zona lesionada en una región del lóbulo frontal que ahora llamamos área de Broca (figura 8.2). A partir de entonces, prosiguió sus investigaciones, y después de muertos estudió el cerebro de otros ocho pacientes que no podían hablar. Todos presentaban una lesión similar en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo. Esos descubrimientos fueron la primera confirmación experimental de que era posible asignar una capacidad mental bien definida a una región

específica de la corteza. Puesto que todas las lesiones estaban en el hemisferio izquierdo, Broca postuló que los dos hemisferios, si bien son simétricos en apariencia, desempeñan funciones distintas. A raíz de ese descubrimiento, proclamó en 1864 uno de los principios más famosos de las funciones cerebrales: “*Nous parlons avec l’hémisphère gauche!*” (¡Hablamos con el hemisferio izquierdo!)

El descubrimiento de Broca fue un acicate para la búsqueda de las localizaciones cerebrales de otras funciones. Nueve años después, dos fisiólogos alemanes, Gustav Theodor Fritsch y Eduard Hitzig, conmovieron a la comunidad científica cuando demostraron que los perros mueven los miembros de manera previsible cuando se estimula con electricidad una región específica de la corteza cerebral. Además, identificaron las diminutas zonas del córtex que controlan los grupos individuales de músculos responsables de esos movimientos.

En 1879, Carl Wernicke (figura 8.2) describió otro tipo de afasia. No se trata en este caso de ningún impedimento para hablar sino de la imposibilidad de comprender el lenguaje hablado o escrito. Más aun, las personas afectadas por la afasia de Wernicke pueden hablar, pero lo que dicen es totalmente incoherente para los demás. Como sucedía con la afasia de Broca, ésta es causada por una lesión en el hemisferio izquierdo, pero en este caso se trata de una lesión en la parte posterior del cerebro, que hoy lleva el nombre de área de Wernicke (figura 8.2).

A partir de los trabajos de Broca y de los propios, Wernicke formuló una teoría de cómo son las conexiones cerebrales que intervienen en el lenguaje. Aunque es más simple que las teorías actuales al respecto, esa formulación concuerda con lo que se sabe hoy sobre el cerebro. El primer principio postulado por Wernicke afirma que cualquier comportamiento complejo no es producto de una única región cerebral sino de varias regiones interconectadas y especializadas. En el caso del lenguaje, tenemos el área de Wernicke (comprensión) y el área de Broca (expresión). Las dos regiones, como ya lo sabía Wernicke, están conectadas por una vía neural (figura 8.3). Wernicke también comprendió que la existencia de grandes redes interconectadas de regiones especializadas, como las que gobiernan el lenguaje, nos permite experimentar la actividad mental como algo que no tiene solución de continuidad.

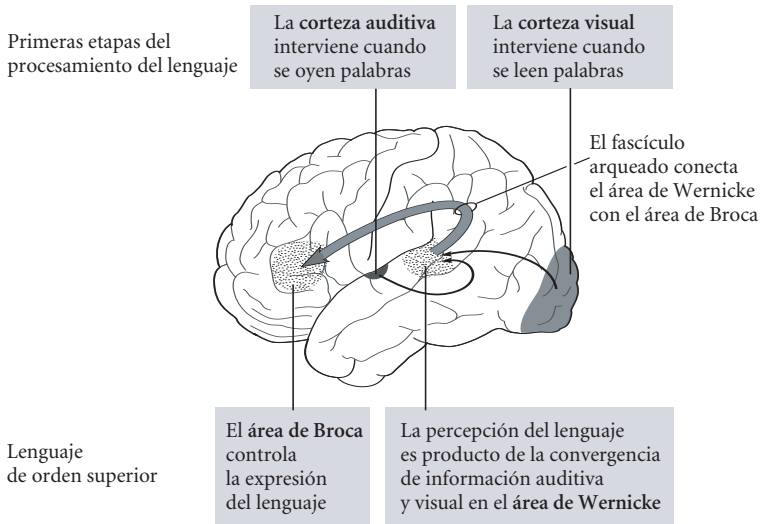


Figura 8.3. En las funciones complejas, como el lenguaje, intervienen varias zonas interconectadas del cerebro.

La idea de que distintas regiones cerebrales se especializan en diferentes funciones es uno de los ejes de la moderna ciencia del cerebro, de la que el modelo de Wernicke —que postula una red de regiones interconectadas y especializadas— es uno de los temas fundamentales. Entre otras razones, esta conclusión se les escapó a muchos investigadores durante tantos años porque el sistema nervioso tiene otro principio organizativo que muchas veces la encubría: los circuitos cerebrales son redundantes. Muchas funciones sensoriales, motoras y cognitivas siguen varias vías neurales: la misma información se procesa simultáneamente en paralelo en distintas regiones del cerebro. Cuando se lesiona una región o una vía, puede haber otras que compensan la pérdida, al menos parcialmente. En tal caso, si no se ponen de manifiesto problemas de comportamiento, resulta difícil para los investigadores vincular el sitio lesionado del cerebro con el correspondiente comportamiento.

Una vez comprobado que el lenguaje se genera y se comprende en regiones específicas del cerebro, se identificaron las regiones que gobiernan cada uno de los sentidos y así se allanó el camino para el posterior trazado por parte de Marshall de mapas del tacto,

la visión y la audición. Sólo era cuestión de tiempo para que las investigaciones abordaran la memoria. De hecho, quedaba abierta una cuestión fundamental: si la memoria es un proceso neural especial o si está vinculada con procesos motores y sensoriales.

Los primeros intentos por localizar una zona del cerebro que fuera sede de la memoria fracasaron, así como los de definirla como un proceso mental único. En una serie de experimentos célebres realizados en la década de 1920, Karl Lashley entrenó ratas para que hallaran la salida de un laberinto sencillo. Después, les extirpó distintas zonas de la corteza cerebral y observó a las ratas durante veinte días para ver si conservaban lo aprendido. Sobre la base de esos experimentos, formuló la ley de acción de masa, según la cual la gravedad del impedimento mnésico es proporcional a la masa de córtex extirpada, pero no tiene correlación con su localización específica. Repitiendo lo sostenido por Flourens un siglo antes, Lashley escribió: “No hay duda de que una vez formado el hábito de recorrer el laberinto, éste no se localiza en ninguna zona determinada del cerebrum [el córtex] y que esa habilidad está condicionada en alguna medida por la cantidad de tejido que queda intacto”.

Muchos años después, Wilder Penfield y Brenda Milner, del Instituto Neurológico de Montreal, reinterpretaron las conclusiones de Lashley. A medida que más y más científicos experimentaban con ratas, se hizo evidente que los laberintos no eran un instrumento adecuado para estudiar la localización de la función mnésica pues aprender a salir de un laberinto compromete muchas capacidades sensoriales y motoras distintas. Cuando un animal se ve privado de un tipo de indicio sensorial (por ejemplo, el tacto), aún puede reconocer razonablemente bien un lugar recurriendo a otros sentidos (como la visión o el olfato). Además, los experimentos de Lashley estaban enfocados en el córtex, capa externa del cerebro, y no tenían en cuenta estructuras más profundas. Las investigaciones posteriores demostraron que en muchas formas de memoria interviene alguna de esas regiones más profundas o varias de ellas.

El primer indicio de que algunos aspectos de la memoria humana tienen que ver con regiones específicas del cerebro surgió en 1948 con los trabajos de neurocirugía de Penfield (figura 8.4), quien había

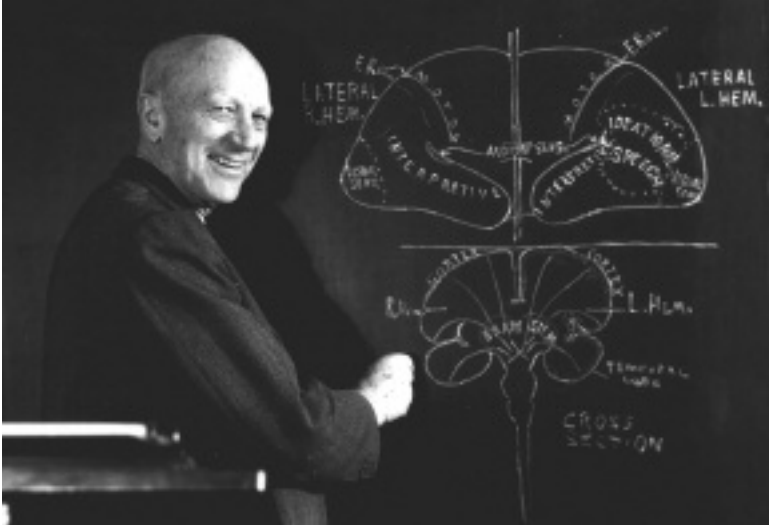


Figura 8.4. Wilder Penfield (1891-1976) expuso la superficie del cerebro de pacientes conscientes cuando los operaba para eliminar sus ataques de epilepsia. Luego estimuló distintas zonas de la corteza y se basó en las respuestas de los pacientes para postular que el lóbulo temporal podría ser el lugar donde se almacenaba la memoria. (Cortesía del Archivo Penfield y el Instituto Neurológico de Montreal.)

recibido una beca Rhodes para estudiar fisiología con Charles Sherrington. Penfield utilizó procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la epilepsia focal, enfermedad que genera en la corteza una actividad paroxística localizada. Desarrolló una técnica, que se utiliza todavía, para extirpar el tejido epiléptico evitando dañar otras zonas que intervenían en los procesos mentales del paciente o minimizando el efecto perjudicial.

Como en el cerebro no hay receptores al dolor, es posible practicar la cirugía con anestesia local, lo que permitió que los pacientes de Penfield estuvieran totalmente conscientes durante la operación y pudieran relatar lo que experimentaban. (Al describir el procedimiento para Sherrington, que había trabajado toda su vida con gatos y monos, Penfield no pudo resistir la tentación de decirle: “Imagínese lo que es trabajar con un preparado experimental que puede hablar”.) Penfield aplicó estímulos eléctricos leves a diversas zonas de la corteza expuesta durante la cirugía y determinó los efectos de la estimulación sobre la capacidad de los pacientes para hablar

y comprender el lenguaje. Las respuestas de los pacientes le permitieron ubicar las áreas de Broca y de Wernicke y evitar lesiones en esas zonas cuando extirpaba el tejido epiléptico.

A lo largo de los años, estudió buena parte de la superficie del córtex en más de mil pacientes. En ciertas ocasiones, cuando se aplicaba un estímulo eléctrico, el paciente describía percepciones y experiencias complejas: “Parecía que una voz decía algunas palabras, pero era tan débil que apenas podía oírla”, o bien: “Veo una imagen de un perro y un gato... el perro persigue al gato”. No eran respuestas frecuentes (sólo se recogieron en el 8% de los casos) y sólo surgían cuando se estimulaban los lóbulos temporales, nunca cuando se estimulaban otras regiones. Por consiguiente, Penfield postuló que las experiencias provocadas por la estimulación eléctrica de los lóbulos temporales constituyen fragmentos de recuerdos, jirones del entramado vital de experiencias del paciente.

Lawrence Kubie, psicoanalista que yo había conocido a través de Ernst Kris, viajó a Montreal y con un grabador registró lo que decían los pacientes de Penfield. Llegó así a la conclusión de que el lóbulo temporal almacena un tipo particular de información inconsciente que se denomina inconsciente preconscious. Leí un artículo escrito por él cuando aún me hallaba en la Facultad de Medicina y asistí a varias de sus conferencias cuando trabajaba en el laboratorio de Grundfest. Su entusiasmo por el lóbulo temporal tuvo gran influencia en mi pensamiento.

Más tarde, la idea de Penfield de que los lóbulos temporales almacenan recuerdos fue cuestionada. En primer lugar, todos los pacientes estudiados tenían un cerebro anormal porque padecían epilepsia; además, en casi la mitad de los casos la experiencia mental evocada por el estímulo era idéntica a las experiencias alucinatorias que a menudo acompañaban los ataques. La mayor parte de los colegas de Penfield llegó a la conclusión de que la estimulación eléctrica suscitaba fenómenos similares a los ataques; más específicamente, que podrían haber generado las auras (experiencias alucinatorias) características de la primera fase de un ataque epiléptico. En segundo lugar, en los relatos de esas experiencias había elementos fantásticos además de situaciones improbables o imposibles: lo que relataban los pacientes se parecía más a los sueños

que a la memoria. Por último, la extirpación del tejido sometido a la acción del electrodo no borraba los recuerdos del paciente.

Así y todo, otros neurocirujanos se inspiraron en los trabajos de Penfield. Entre ellos, William Scoville, quien obtuvo pruebas directas de que los lóbulos temporales desempeñan un papel crítico en la memoria. En aquel artículo que leí cuando me incorporé al NIH, Scoville y Brenda Milner contaban la historia extraordinaria de un paciente a quien sólo se conoce en el ámbito científico por sus iniciales, H. M.

Cuando tenía 9 años, H. M. fue atropellado por una persona que circulaba en bicicleta. La herida que sufrió en la cabeza le causó más tarde ataques de epilepsia, que se agravaron a lo largo de los años, al punto tal que llegó a tener diez ausencias y una crisis de proporciones por semana. A los 27 años, no podía llevar una vida normal.

Como se creía que la epilepsia de H. M. tenía origen en el lóbulo temporal (específicamente en su región medial), como último recurso Scoville decidió extirpar la superficie interna de ese lóbulo en ambos hemisferios cerebrales así como el hipocampo, estructura profunda del mismo lóbulo. El procedimiento quirúrgico consiguió librar al paciente de sus crisis epilépticas pero causó un efecto devastador en su memoria, del que no pudo recuperarse jamás. Después de la operación llevada a cabo en 1953, H. M. conservó la inteligencia, la bondad y la gracia que siempre lo habían caracterizado, pero se vio impedido de transformar los recuerdos nuevos en recuerdos permanentes.

Milner (figura 8.5) registró con minucia en una serie de estudios las capacidades mnésicas que H. M. había perdido, las que conservaba y las regiones del cerebro vinculadas con ambas. Descubrió así que las aptitudes conservadas por H. M. eran muy específicas. En primer lugar, la memoria de corto plazo, que sólo dura unos minutos, estaba intacta: H. M. podía recordar una sucesión de varios dígitos que le mostraban durante un breve período después de memorizarla y también podía llevar adelante una conversación normal, siempre que no durara demasiado ni versara sobre muchos temas distintos. Más tarde, se aplicó a la memoria de corto plazo el nombre de memoria de trabajo y se comprobó que interviene en ella una zona conocida como corteza prefrontal, que no se había



Figura 8.5. Brenda Milner (nacida en 1918). Sus estudios sobre el paciente H. M. fueron el comienzo de la investigación moderna sobre la memoria porque la localizaron en un lugar particular del cerebro. Milner identificó el papel que desempeñan en la memoria explícita el hipocampo y la zona medial del lóbulo temporal, y aportó también las primeras pruebas acerca del almacenamiento de la memoria implícita. (Foto tomada de Kandel, Schwartz y Jessel, *Essentials of neural science and behavior*, McGraw-Hill, 1995.)

extirpado en el caso de H. M. En segundo lugar, el paciente tenía una excelente memoria de largo plazo para los acontecimientos ocurridos antes de la ablación. Recordaba la lengua inglesa, su cociente intelectual era alto y tenía presentes vívidamente muchos sucesos de su infancia.

Lo que estaba afectado en H. M., lo que fallaba en él en grado sumo, era la capacidad de transferir lo que había almacenado en la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo. Como consecuencia, olvidaba lo que sucedía poco después de que hubiera acontecido. Podía retener información nueva si no lo distraían, pero un minuto o dos después su atención se orientaba hacia otra cosa y no podía recordar el tema anterior ni lo que pensaba al respecto. Menos de una hora después de haber comido, no podía recordar lo que había ingerido y ni siquiera el hecho de haber comido. A lo largo de treinta años, todos los meses Brenda Milner tuvo entrevistas de estudio con H. M. sin que él la reconociera cuando entraba y lo saludaba. Ni siquiera se reconocía a sí mismo en el espejo ni en fotografías recientes, porque se recordaba tal como era antes de la operación. No tenía recuerdo de su nuevo aspecto: su identidad quedó congelada durante más de cincuenta años, desde el momento de la ablación. Milner dijo después: “No podía adquirir ningún conocimiento nuevo. En la actualidad, vive encadenado al pasado, en una

suerte de mundo infantil. Se podría decir que su historia se detuvo con la operación”.

De la sistemática observación de H. M., Milner infirió tres principios importantes sobre el fundamento biológico de la memoria compleja. Primero: la memoria es una función mental bien diferenciada y separada de las capacidades perceptivas, motoras y cognitivas. Segundo: la memoria de corto plazo y la de largo plazo pueden almacenarse en lugares distintos. La pérdida de las estructuras mediales del lóbulo temporal, en particular la pérdida del hipocampo, destruye la capacidad de transferir lo almacenado en la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo. Tercero: Milner mostró que al menos un tipo de memoria puede vincularse con lugares específicos del cerebro. La pérdida de masa encefálica correspondiente a la zona medial del lóbulo temporal y el hipocampo afecta irremediabilmente la capacidad de adquirir nuevos recuerdos de largo plazo, mientras que la pérdida de masa encefálica de otras regiones del cerebro no afecta a la memoria.

De este modo, Milner refutó la teoría de la acción de masa postulada por Lashley. Las diversas hebras de información sensorial imprescindibles para formar un recuerdo de largo plazo sólo se entretajan en el hipocampo. En sus experimentos, Lashley jamás había ido más allá de la superficie cortical. Además, el hecho de que H. M. conservara la memoria de largo plazo relativa a acontecimientos previos a la operación indicaba, con toda evidencia, que la zona medial del lóbulo temporal y el hipocampo no son los lugares donde se almacenan permanentemente los recuerdos que han estado en la memoria de largo plazo durante algún tiempo.

En la actualidad, hay razones para suponer que la memoria de largo plazo se almacena en la corteza y que, además, se almacena en la misma zona cortical que procesa la información original. En otras palabras, los recuerdos de imágenes visuales se guardan en diversas zonas de la corteza visual, mientras que los recuerdos de experiencias táctiles se guardan en la corteza somatosensorial (figura 8.6). Por esa razón, Lashley —que investigó tareas complejas que involucran diferentes dimensiones sensoriales— no pudo borrar totalmente los recuerdos de sus ratas cuando extirpó determinadas secciones de la corteza.

Durante muchos años, Milner pensó que el impedimento de H. M. era total, que el paciente no podía transferir ninguna información almacenada en la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo. No obstante, en 1962 demostró otro principio fundamental sobre los fundamentos biológicos de la memoria: la existencia de varios tipos de memoria. Específicamente, Milner descubrió que además de la memoria consciente, en la que interviene el hipocampo, hay otra memoria inconsciente cuya sede está fuera del hipocampo y de la zona medial del lóbulo temporal. (En la década de 1950, Jerome Bruner, uno de los padres de la psicología cognitiva que trabajaba en la Universidad de Harvard, había propuesto la misma distinción, pero a partir de observaciones sobre el comportamiento.)

Milner demostró la existencia de los dos tipos de memoria verificando que exigen sistemas anatómicos diferentes (figura 8.6). Descubrió que H. M. podía aprender y recordar algunas cosas a largo plazo, es decir, que tenía un tipo de memoria de largo plazo que no dependía del lóbulo temporal ni del hipocampo. Por ejemplo, aprendió a trazar una estrella en un espejo, y su destreza para hacerlo mejoró día tras día, como hubiera sucedido con cualquier persona normal (figura 8.7). No obstante, aunque cada día se mostraba más diestro, no podía recordar que había hecho la misma tarea el día anterior.

La capacidad de aprender a dibujar no fue la única que conservó H. M. Además, esa capacidad y otras afines descritas por Milner son muy generales y se manifiestan por igual en otros pacientes con lesiones en el hipocampo y en el lóbulo temporal. De suerte que los trabajos de Milner revelaron que procesamos la información acerca del mundo de dos maneras radicalmente diferentes (figura 8.6). Como ocurrió con las célebres investigaciones de Broca y de Wernicke, esos trabajos también demostraron que es mucho lo que se puede aprender estudiando con minucia casos clínicos.

Larry Squire, neuropsicólogo que trabajaba en la Universidad de California, San Diego, amplió los descubrimientos de Milner. Hizo experimentos sobre la memoria paralelamente en animales y en seres humanos. Esos estudios y los de Danien Schacter, hoy en la Universidad de Harvard, describieron la biología de dos clases fundamentales de memoria.

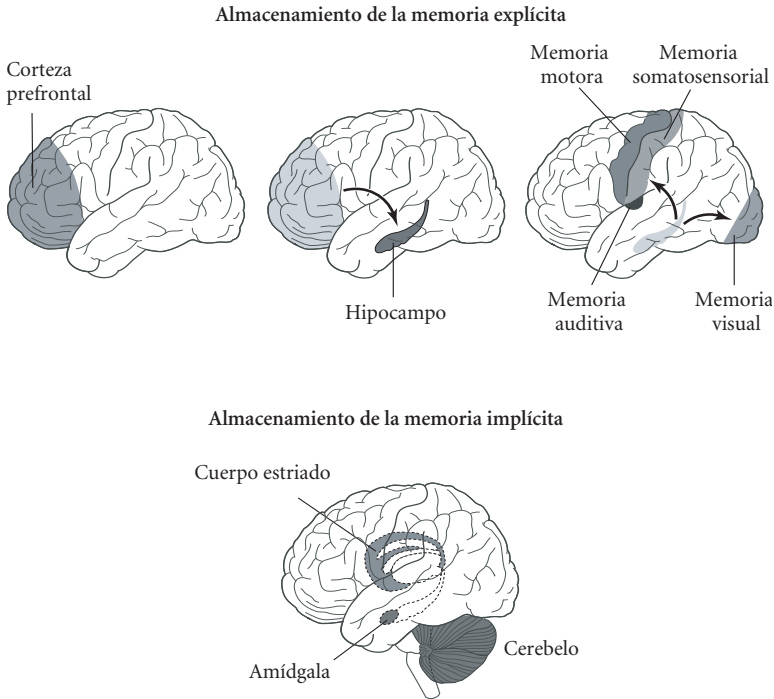


Figura 8.6. Los recuerdos explícitos y los implícitos se procesan y almacenan en regiones diferentes del cerebro. A corto plazo, la memoria explícita relativa a personas, objetos, lugares, hechos y sucesos se almacena en la corteza prefrontal. Estos recuerdos se convierten en recuerdos de largo plazo en el hipocampo y luego se almacenan en las distintas zonas de la corteza correspondientes a los sentidos involucrados originalmente: es decir, en las mismas áreas que procesaron la información en su origen. La memoria implícita relativa a destrezas, hábitos y condicionamientos se almacena en el cerebelo, el cuerpo estriado y la amígdala.

Conforme a la nomenclatura utilizada por Squire y Schacter, llamamos hoy memoria explícita (o declarativa) a lo que habitualmente se denominaba memoria consciente. Comprende los recuerdos conscientes acerca de personas, lugares, objetos, hechos y sucesos: es la memoria que no tenía H. M. Asimismo, denominamos ahora memoria implícita (o procedimental) a lo que antes se llamaba memoria inconsciente, que comprende los hábitos, la sensibilización y el condicionamiento clásico, además de destrezas perceptivas y motoras como andar en bicicleta o servir una pelota de tenis. Ésa era la memoria que H. M. conservó.

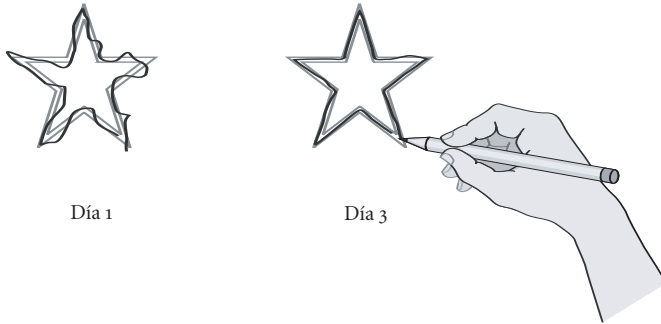


Figura 8.7. Pese a su evidente pérdida de la memoria, H. M. podía adquirir destrezas nuevas y conservarlas. En el primer intento del día 1 (izquierda), H. M. cometió muchos errores al dibujar una estrella que sólo podía ver en un espejo. En el primer intento del día 3 (derecha), se comprobó que conservaba lo aprendido con la práctica aunque no recordaba en absoluto haber hecho antes la misma tarea.

La memoria implícita no es un único sistema sino un conjunto de procesos en los que intervienen varios sistemas cerebrales diferentes situados en la profundidad de la corteza (figura 8.6). Por ejemplo, en la asociación de sentimientos (como el temor o la felicidad) con determinados sucesos interviene una estructura que se denomina amígdala. La formación de nuevos hábitos motores (y cognitivos, tal vez) exige la intervención del cuerpo estriado, y el aprendizaje de nuevas destrezas motoras o actividades coordinadas depende del cerebelo. En los animales más simples, incluidos los invertebrados, la memoria implícita que interviene en los hábitos, la sensibilización y el condicionamiento clásico puede almacenarse en las propias vías reflejas.

A menudo, la memoria implícita tiene carácter automático. Se recuerda directamente al desarrollar la acción, sin esfuerzo consciente alguno y sin noción siquiera de que estamos recurriendo a la memoria. Aunque las experiencias modifican las capacidades perceptivas y motoras, son virtualmente inaccesibles al recuerdo consciente. Por ejemplo, una vez que hemos aprendido a andar en bicicleta, lo hacemos sin pensarlo. No le ordenamos conscientemente al cuerpo: “ahora hay que pedalear con el pie izquierdo; ahora, con el derecho...”. Si prestáramos atención de esa manera a cada movimiento, probablemente nos caeríamos. Cuando hablamos, no tene-

mos que pensar en qué lugar de la oración hay que poner el sustantivo o el verbo: lo hacemos automáticamente, de manera inconsciente. Éste es el tipo de aprendizaje reflejo que estudiaron los conductistas, en especial Pavlov, Thorndike y Skinner.

Sin embargo, hay aprendizajes que exigen la concurrencia de la memoria explícita y la implícita y, de hecho, la repetición permanente puede transformar en memoria implícita a la explícita. Cuando uno aprende a andar en bicicleta debe prestar atención consciente al cuerpo y a la bicicleta pero, al cabo de un tiempo, la actividad motora se transforma en algo automático e inconsciente.

Filósofos y psicólogos ya habían hecho una distinción entre los dos tipos de memoria. Hermann Helmholtz, que fue el primero en medir la velocidad de conducción del potencial de acción, también investigó la percepción visual. En 1885 señaló que gran parte de los procesos mentales necesarios para la percepción visual y la acción son inconscientes. Por su parte, en 1890, en una obra ya clásica titulada *Principios de psicología*, William James elaboró esa idea y escribió distintos capítulos sobre los hábitos (acción inconsciente, mecánica y refleja) y la memoria (noción consciente del pasado). En 1949, el filósofo británico Gilbert Ryle trazó una línea divisoria entre saber *cómo* (el conocimiento que entrañan las destrezas) y saber *qué* (el conocimiento de hechos y sucesos). Más aun, la premisa fundamental de la teoría psicoanalítica freudiana, enunciada en 1901 en *La interpretación de los sueños*, es una ampliación de la idea de Helmholtz de que no sólo hay un registro y recuerdo consciente de las experiencias sino que también existen recuerdos inconscientes. Habitualmente, los recuerdos inconscientes son inaccesibles a nuestra conciencia aunque, de todos modos, tienen enorme influencia sobre el comportamiento.

Si bien las ideas de Freud eran muy interesantes y tuvieron influencia, muchos hombres de ciencia no estaban convencidos de ellas porque no había indagación experimental sobre el sistema de almacenamiento de la información en el cerebro. El experimento en que Milner le hizo trazar una estrella a H. M. fue el primero en revelar el fundamento biológico de la hipótesis psicoanalítica. Al demostrar que una persona que ha sufrido la ablación del hipocampo (y que, por consiguiente, no tiene capacidad de almacenar recuerdos conscientes) puede de todas maneras recordar una acción, Milner

legitimó la teoría de Freud de que la mayoría de nuestras acciones son inconscientes.

Siempre que releo los trabajos de Milner sobre H. M. me impresiona como la primera vez lo mucho que hicieron por esclarecer nuestras ideas sobre la memoria. Pierre Flourens en el siglo XIX y Karl Lashley en pleno siglo XX pensaban que la corteza cerebral era algo así como un tazón de avena, en el que todas las regiones se asemejaban en cuanto a su funcionamiento. Para ellos, la memoria no era un proceso mental discreto que pudiera estudiarse de manera aislada. Pero cuando la ciencia comenzó a encontrar la relación que existía, no sólo entre los procesos cognitivos y las regiones cerebrales, sino también entre diversos procesos de la memoria y esas regiones, la teoría de la acción de masa quedó descartada para siempre.

De esta suerte, en 1957, después de haber leído el primer artículo de Milner y de adquirir cierta noción sobre los lugares en que se almacenan los recuerdos, a mi modo de ver la próxima cuestión significativa para la ciencia consistía en averiguar cómo se almacena la memoria en el cerebro. Cuando terminé de instalarme en el laboratorio de Wade Marshall, comencé a pensar que ese tema era ideal para una investigación. Más aun, pensé que debía buscar la respuesta estudiando las células que intervienen en el almacenamiento de recuerdos explícitos específicos. De ese modo, plantaría la bandera a mitad de camino entre mi interés en el psicoanálisis clínico y la biología de las células nerviosas, y procedería a investigar el territorio de la memoria explícita observando “una célula por vez”.

9

En busca de un sistema ideal para estudiar la memoria

Antes de los descubrimientos de Brenda Milner, muchos conductistas y algunos psicólogos cognitivos, siguiendo los pasos de Freud y de Skinner, habían dejado de lado la biología como guía útil para el estudio del aprendizaje y de la memoria. No lo hicieron porque fueran dualistas, como Descartes, sino porque creían que en el futuro inmediato la biología no podía desempeñar un papel significativo en las investigaciones sobre el aprendizaje. De hecho, las prestigiosas investigaciones de Lashley creaban la sensación de que la biología del aprendizaje era incomprendible. En 1950, cuando su carrera tocaba a su fin, Lashley escribió: “A veces, cuando repaso las pruebas sobre la localización de la huella mnémica, siento que la conclusión necesaria es que *el aprendizaje es lisa y llanamente imposible*” [las cursivas son mías].

Los estudios de Milner cambiaron totalmente el panorama. El descubrimiento de que ciertas regiones del cerebro son necesarias para ciertas formas de memoria fue la primera prueba acerca del *lugar* en que se procesan y almacenan los recuerdos. Sin embargo, aún no había respuesta sobre *cómo* se almacenaban los recuerdos, cuestión que me intrigaba por demás. Aunque en ese entonces apenas tenía una formación rudimentaria para investigar el almacenamiento de la memoria en el sistema nervioso, estaba ansioso por hacer un intento... y el ambiente del NIH fomentaba cierta audacia. A mi alrededor, se llevaban a cabo investigaciones en escala celular sobre diversos problemas de la médula espinal que Sherrington había esbozado por primera vez. En última instancia, los estudios sobre la memoria en escala celular debían responder ciertas pregun-

tas fundamentales: ¿qué cambios se producen en el cerebro cuando aprendemos? ¿Los distintos tipos de aprendizaje implican cambios también distintos? ¿Cuáles son los mecanismos bioquímicos de la memoria? Las preguntas giraban en remolinos en mi mente, pero no era fácil traducirlas en experimentos útiles.

Quería partir del lugar al que había arribado Milner. Quería abordar el aspecto más complejo e interesante de la memoria: cómo se forman los recuerdos de largo plazo relativos a personas, lugares y cosas, esos recuerdos que H. M. no tenía. Por consiguiente, el objeto de mis investigaciones debía ser el hipocampo, estructura esencial para la formación de recuerdos de largo plazo según los descubrimientos de Milner. No obstante, las ideas que tenía sobre la manera de abordar la biología de la memoria en el hipocampo eran ingenuas, además de vagas.

El primer paso fue plantearme una pregunta: ¿las células nerviosas que intervienen en el almacenamiento de la memoria tienen o no características fácilmente reconocibles? ¿Acaso las células nerviosas del hipocampo —presumiblemente decisivas en ese proceso— eran diferentes desde el punto de vista fisiológico de las neuronas motoras de la médula, las únicas estudiadas hasta entonces en el sistema nervioso central de los mamíferos? Yo pensaba que las propiedades de las neuronas del hipocampo posiblemente revelarían algo acerca de cómo se registran los recuerdos.

Me atreví a emprender una investigación tan ardua en el aspecto técnico porque Karl Frank, que tenía una oficina contigua a la mía, y John Eccles en Australia estaban utilizando microelectrodos para estudiar individualmente neuronas motoras de la médula espinal de gatos. Esos electrodos eran idénticos a los que yo había empleado para escuchar las células de la langosta de río. Además, si bien Frank pensaba que el estudio del hipocampo era una tarea formidable y riesgosa, no me desalentó.

Marshall tenía un único laboratorio y dos personas bajo su dirección que hacían su trabajo posdoctoral: Jack Brinley y yo. Antes de incorporarse al NIH, Jack se había recibido de médico en la Universidad de Michigan y había iniciado su trabajo de doctorado en biofísica en la Universidad Johns Hopkins. El tema inicial de su tesis era el movimiento de los iones de potasio a través de la mem-

brana neuronal en el sistema nervioso autónomo. Como a Wade le interesaba el córtex, Jack desplazó algo el eje de sus investigaciones y se puso a estudiar el movimiento del potasio en la corteza cerebral cuando hay depresión cortical propagada, proceso en el que Marshall se había interesado durante años. Aunque era un problema legítimo y bien planteado, no me interesaba. Lo mismo sentía Jack con respecto al hipocampo, de modo que llegamos a un acuerdo: compartiríamos el laboratorio y lo usaríamos la mitad del tiempo cada uno; cuando fuera su turno, yo haría de ayudante; cuando fuera el suyo, el ayudante sería él.

Todo marchaba a pedir de boca cuando, sorpresivamente, Marshall nos endilgó a otra persona, Alden Spencer, nuevo tesista que acababa de recibirse en la Facultad de Medicina de Oregon. La idea de que tendríamos que compartir el laboratorio entre tres, todos con proyectos distintos y, por consiguiente, menos tiempo para trabajar nos resultó sumamente inquietante. Cada uno se dedicó febrilmente a convencer al recién llegado de que se uniera al proyecto propio.

Por fortuna, no me costó mucho convencer a Alden de que deberíamos trabajar juntos sobre el hipocampo. Sólo más tarde comprendí que el éxito de mi campaña se debió en parte al hecho de que Alden ni por un instante siquiera pensó en trabajar con Jack, cuyo proyecto exigía el uso de una forma radiactiva del potasio. Alden era bastante hipocondríaco y tenía terror de la radiactividad.

Con la incorporación de Alden, mis investigaciones dieron un giro muy positivo. Nacido en Pórtland, Alden era un liberal de la mejor estirpe, producto de la tradición de pensamiento independiente de Oregon, que se fundamentaba en principios morales antes que en consideraciones políticas (figura 9.1). Su padre, eterno estudiante, librepensador pero religioso, fue un objetor de conciencia durante la Primera Guerra Mundial, de modo que hizo el servicio militar en cuerpos que no se incorporaban al frente. Después de la guerra, asistió a una escuela de teología en la Columbia Británica y se desempeñó como pastor en una iglesia pequeña. Pasado ese período, volvió a la Universidad de Stanford, donde estudió matemáticas y estadística. Más tarde, trabajó como estadístico en la administración pública de Oregon.



Figura 9.1. Alden Spencer (1931-1977), con quien tuve el privilegio de colaborar en el nimh entre 1958 y 1960. Años más tarde me acompañó en la Facultad de Medicina de nyu y en la Universidad de Columbia. Alden hizo aportes de gran importancia sobre el hipocampo, la modificación de las respuestas reflejas simples por medio del aprendizaje y la percepción del tacto. (Colección privada de Eric Kandel.)

Alden cambió totalmente mis estrechas ideas sobre la vida más allá de la costa este del país. Era una persona sumamente independiente, tenía una mente original, gran interés por la música y el arte y un contagioso entusiasmo por la vida. Casi todas las experiencias de la vida suscitaban en él pensamientos originales, se tratara de una conferencia, un concierto o un partido de tenis. Su caudal creativo era tan grande y se ponía de manifiesto con tanta facilidad que siempre se hallaba incursionando en algo nuevo, sumergiéndose en problemas flamantes. También tenía un considerable talento musical y había llegado a tocar el clarinete en la Orquesta Sinfónica de Portland. Diana, su esposa, era una excelente pianista. Alden era sumamente modesto y expresaba esos impulsos creativos con total sencillez. Pronto las dos parejas nos hicimos amigas y los cuatro asistíamos sin falta a los recitales semanales de música de cámara que se realizaban en la Biblioteca del Congreso, en los que actuaba el famoso Cuarteto de Cuerdas Budapest.

Entre los numerosos talentos de Alden, hay que destacar su habilidad quirúrgica, un sólido conocimiento de la organización ana-

tómica del cerebro y una gran intuición para determinar cuáles eran las cuestiones importantes desde el punto de vista científico. Aunque carecía de experiencia en registros intracelulares, había hecho algunas investigaciones fisiológicas excelentes sobre el cerebro, estudiando el aporte de las vías existentes entre el tálamo y la corteza a los diversos ritmos que aparecen en los EEG (electroencefalogramas). Era un compañero inapreciable. Hablábamos sin cesar de ciencia y cuando se requería audacia nos alentábamos mutuamente. Cuando decidíamos que algo era importante, no nos arredrábamos ante ningún problema como, por ejemplo, el de obtener registros de neuronas corticales individuales sin intervenir en el cerebro.

Poco después de iniciar nuestra colaboración, hicimos el primer experimento fructífero de nuestra carrera, algo que jamás olvidaré. Trabajé toda una mañana y parte de la tarde en una operación quirúrgica que permitió dejar al descubierto el hipocampo de un gato. Al terminar la tarde, me reemplazó Alden, quien se dedicó a introducir un electrodo en el hipocampo. Yo estaba sentado frente al osciloscopio, instrumento que permite ver imágenes de las señales eléctricas, y también controlaba los estimuladores que podían activar vías nerviosas aferentes y eferentes. Reproduciendo lo que había hecho en el laboratorio de Stanley Crain, conecté el electrodo a un altoparlante para oír, además de ver, la señal eléctrica que podía producirse. Intentábamos obtener registros de las células piramidales, que constituyen la mayor parte del hipocampo, células que reciben y procesan información que llega al hipocampo y la envían al siguiente punto de relevo. También instalamos una cámara fotográfica para obtener imágenes de la pantalla del osciloscopio.

De pronto, oímos el fuerte chasquido triple de los potenciales de acción, sonido que reconocí de inmediato por mis experimentos con la langosta de río. ¡Alden había conseguido colocar el electrodo en una célula! Enseguida advertimos que se trataba de una célula piramidal porque los axones de esas neuronas forman un haz (denominado fórnix) que lleva información fuera del hipocampo y yo había colocado electrodos en esa vía. Cada estímulo que aplicaba generaba un bello, intenso, potencial de acción. Este método de estimular el axón eferente provocando el disparo de las células piramidales resultó sumamente útil para identificarlas. También

conseguimos excitar células piramidales estimulando la vía que lleva información *hacia el interior* del hipocampo. Obtuvimos así una cantidad respetable de información en el curso de los diez minutos dedicados a registrar señales de las células piramidales. Controlábamos la cámara permanentemente para estar seguros de contar con fotografías de cada instante, de cada potencial sináptico y de cada potencial de acción.

Estábamos eufóricos: ¡acabábamos de obtener los primeros registros intracelulares de la región del cerebro que almacena nuestros recuerdos más caros! Estuvimos a punto de ponernos a bailar. El mero hecho de haber conseguido registrar la actividad de esas células durante algunos minutos superaba nuestras expectativas más optimistas. Pero, además, los datos eran deslumbrantes y no se parecían del todo a lo observado por Eccles y Frank en las neuronas motoras de la médula espinal.

Tanto ese experimento como los que siguieron eran agotadores porque a veces duraban veinticuatro horas. Nos vino bien nuestro entrenamiento en la residencia médica, en la que uno se acostumbraba a trabajar veinticuatro horas corridas. Hacíamos tres experimentos por semana y empleábamos los dos días que quedaban entre medio para analizar los datos, comentar los resultados o charlar, aunque no podíamos usar entonces el laboratorio todo el día porque también lo usaba Jack. Muchos experimentos fracasaron, pero con el tiempo mejoramos la técnica y pudimos obtener registros de gran calidad una o dos veces por semana.

Aplicando los poderosos métodos de la biología celular al hipocampo, pudimos recoger con facilidad algunos frutos que estaban al alcance de la mano. En primer lugar, descubrimos que, a diferencia de las neuronas motoras, cierta clase de neuronas del hipocampo se excitan espontáneamente sin que medie ninguna instrucción proveniente de neuronas sensoriales o de otro tipo. Pero lo más interesante fue descubrir que los potenciales de acción de las células piramidales se originan en varios lugares de la célula, no sólo en uno. En la neurona motora, los potenciales de acción se generan sólo en la base del axón, en el lugar en que éste emerge del cuerpo celular. Teníamos pruebas sólidas de que en las células piramidales del hipocampo el potencial de acción también puede generarse en las

dendritas y que puede dispararse en respuesta a la estimulación de la vía perforante, importante input sináptico directo para las células piramidales que proviene de una parte de la corteza denominada corteza entorrinal.

Luego se vio que era un descubrimiento importante. Hasta ese momento, la mayoría de los especialistas en neurociencia, entre ellos Dominick Purpura y Harry Grundfest, pensaban que las dendritas no se podían excitar y que, por consiguiente, no podían generar potenciales de acción. Willifred Rall, teórico de fuste y creador de modelos neurológicos en el NIH, había desarrollado un modelo matemático que mostraba el funcionamiento de las dendritas en las neuronas motoras. El modelo partía de un supuesto fundamental: que la membrana de las dendritas es pasiva, es decir, que no contiene canales de sodio activados por voltaje y, en consecuencia, no puede sustentar un potencial de acción. Las señales intracelulares que habíamos registrado eran la primera prueba en contrario; después se demostró que nuestro descubrimiento era un principio general del funcionamiento neuronal.

El éxito técnico obtenido más los interesantes descubrimientos que habíamos hecho suscitaron entusiasta apoyo y generosos elogios de nuestros colegas de más experiencia en el NIH. John Eccles, quien se perfilaba ya como el principal fisiólogo celular dedicado al estudio del cerebro de los mamíferos, pasó a vernos cuando visitó el NIH y también se mostró muy generoso con sus comentarios. Nos invitó a Australia para que continuáramos con él nuestros trabajos sobre el hipocampo, oferta que descartamos luego de muchas vacilaciones. Wade Marshall me pidió que dictara un seminario en el NIMH resumiendo lo que habíamos hecho hasta entonces. Así lo hice, frente a un salón colmado que acogió el informe calurosamente. No obstante, aun en los momentos de mayor euforia, sabíamos que nuestra situación no era excepcional en el NIH. Allí se les daba a los jóvenes inexpertos la oportunidad de emprender proyectos propios, sabiendo que encontrarían gente experimentada para ayudarlos, cualquiera fuera su rumbo.

No todo eran rosas, sin embargo. Poco después de mi llegada al Instituto, se incorporó a otro laboratorio Felix Strumwasser, un joven que no era médico, como el resto de nosotros, doctorado en neu-

rofisiología en la Universidad de California, Los Ángeles. La mayoría de nosotros sabía relativamente poco de la neurociencia, pero Felix estaba muy informado. Nos hicimos amigos y solíamos cenar uno en casa del otro. Fue mucho lo que aprendí de él. De hecho, fue en mis conversaciones con él que precisé mis ideas acerca de cómo abordar los estudios neurobiológicos del aprendizaje. Felix también me hizo pensar en el hipotálamo, región del cerebro relacionada con la expresión emocional y las secreciones hormonales. El hipotálamo ocupaba un lugar cada vez más importante en los debates clínicos sobre el tratamiento del estrés y la depresión.

Quedé muy sorprendido —y también dolido—, por consiguiente, cuando al día siguiente del seminario Felix dejó de saludarme. No podía entender qué había ocurrido. Con el tiempo, me di cuenta de que entre los científicos no sólo hay pasión por las ideas sino ambiciones y luchas de gente que está en etapas diferentes de su carrera profesional. Muchos años después, Felix se acercó de nuevo a mí y me explicó que se había sentido disgustado al ver que dos jóvenes relativamente inexpertos —y a sus ojos incompetentes— habían podido obtener resultados experimentales importantes.

Cuando los rescoldos de nuestra suerte inicial comenzaron a apagarse, Alden y yo advertimos que nuestros descubrimientos, por muy interesantes que fueran, nos alejaban del tema de la memoria. Habíamos comprobado que las propiedades de las neuronas del hipocampo no diferían tanto de las conocidas en las neuronas motoras de la médula, y que no podían explicar la capacidad del hipocampo para almacenar recuerdos. Nos llevó un año entender algo que debió haber sido evidente desde el comienzo: los mecanismos celulares del aprendizaje y de la memoria no descansan en propiedades especiales de la neurona, sino en las conexiones que ella establece con otras células de su propio circuito neuronal. A medida que aprendíamos a pensar con mayor profundidad acerca de los mecanismos biológicos que nos interesaban, fuera leyendo o conversando entre nosotros, llegamos a la conclusión de que el papel que desempeña el hipocampo con respecto a la memoria debía surgir de alguna otra cosa, quizá de la naturaleza de la información que recibe, de la forma en que se interconectan sus células y del modo en que el aprendizaje afecta todo ese circuito y la información que transporta.

Ese cambio en nuestro pensamiento nos hizo modificar el enfoque experimental. Para comprender cómo intervienen en el almacenamiento de los recuerdos los circuitos neurales del hipocampo debíamos averiguar cómo llega al hipocampo la información sensorial, qué le sucede allí y adónde va después. Era una tarea enorme, pues no se sabía prácticamente nada sobre cómo llegan los estímulos sensoriales al hipocampo ni cómo éste envía información a otras zonas del cerebro.

Llevamos a cabo entonces una serie de experimentos para ver cómo diversos estímulos sensoriales –táctiles, auditivos y visuales– afectan al disparo de señales por parte de las neuronas piramidales. Sólo pudimos observar respuestas ocasionales y despaciosas, nada comparable a las respuestas bruscas que otros investigadores habían hallado en las vías neurales de la corteza somatosensorial, auditiva y visual. En un intento final, estudiamos las propiedades de las sinapsis que forman los axones aferentes de la vía perforante con las células del hipocampo. Estimulamos los axones reiteradamente, a razón de 10 impulsos por segundo, y observamos un incremento de la fuerza sináptica, que duraba entre 10 y 15 segundos. Luego los estimulamos aplicando entre 60 y 100 impulsos por segundo, con lo cual desencadenamos un ataque epiléptico. Todo muy interesante, pero no era lo que buscábamos.

A medida que profundizábamos nuestro conocimiento del hipocampo, advertíamos que descubrir cómo procesan las redes neurales la información aprendida y establecer cómo se modifican esas redes por obra del aprendizaje y del almacenamiento de recuerdos era una tarea sumamente difícil que podía llevar muchísimo tiempo.

Mi interés inicial por el hipocampo provenía de mi inclinación por el psicoanálisis, que me tentaba a abordar la biología de la memoria en su forma más compleja y cautivante. Sin embargo, se me hizo claro que la estrategia reduccionista aplicada por Hodgkin, Katz y Kuffler al estudio del potencial de acción y la transmisión sináptica también era pertinente para las investigaciones sobre el aprendizaje. A fin de progresar razonablemente hacia una mayor comprensión del almacenamiento de los recuerdos, era conveniente –al menos en las etapas iniciales– investigar los ejemplos más simples e investigarlos en un animal que tuviera el sistema nervioso más

simple a nuestro alcance, de modo de poder rastrear el flujo de la información desde el input sensorial hasta el output motor. Por consiguiente, me aboqué a buscar un animal experimental –un invertebrado, tal vez, como un gusano, una mosca o un caracol– que tuviera comportamientos simples aunque modificables, controlados por circuitos neuronales también simples, es decir, constituidos por un número reducido de células nerviosas.

Ahora bien, ¿qué animal? En esta encrucijada, Alden y yo tomamos caminos distintos. A él le interesaba la neurofisiología de los mamíferos y quería seguir investigando su cerebro. Para él, los invertebrados resultaban ilustrativos, pero en su opinión la organización de su cerebro difería tan radicalmente de la correspondiente organización en los vertebrados que no quería trabajar en ese campo. Además, los componentes del cerebro de los vertebrados ya estaban descritos con precisión. Según dijo, las soluciones biológicas válidas para el resto del reino animal podían despertar su interés y su admiración, pero, a menos que también fueran válidas para el cerebro de los vertebrados, no les dedicaría ningún esfuerzo. Por consiguiente, se volcó al estudio de los subsistemas simples de la médula del gato analizando los reflejos espinales, que también se modifican con el aprendizaje. En los cinco años que siguieron, Alden hizo importantes aportes a ese campo de investigación en colaboración con el psicólogo Richard Thompson. No obstante, incluso los simples circuitos reflejos de la médula espinal resultaron muy complejos para un análisis del aprendizaje en escala celular, de suerte que en 1965 Alden abandonó el estudio de la médula espinal y del aprendizaje y emprendió otro rumbo de investigación.

Aun cuando implicara ir contra la corriente del pensamiento entonces en boga, yo pretendía un enfoque más radical y reduccionista de la biología del aprendizaje y de la memoria. Estaba convencido de que los fundamentos biológicos del aprendizaje debían estudiarse primero a escala de las células individuales y, más aun, que las investigaciones tenían mayor probabilidad de ser fructíferas si se dedicaban al comportamiento más simple de un animal simple. Muchos años después, Sydney Brenner, adelantado de la genética molecu-

lar que utilizó por primera vez el gusano *Caenorhabditis elegans* en la investigación biológica, habría de decir:

Lo que uno debe hacer es hallar el *mejor* sistema para resolver experimentalmente el problema y, siempre que éste [el problema] tenga generalidad suficiente, en ese sistema se encontrará la solución.

La elección del objeto experimental sigue siendo una de las tareas más importantes de la biología, y creo que es una de las maneras de hacer trabajos innovadores. [...] Puesto que la diversidad del mundo viviente es tan enorme y todo está vinculado entre sí de alguna manera, pongámonos a encontrar el *mejor* sistema.

Sin embargo, en las décadas de 1950 y 1960 la mayoría de los biólogos eran tan reacios como Alden a adoptar una estrategia estrictamente reduccionista para el estudio del comportamiento porque consideraban que no era pertinente para el comportamiento humano. Los seres humanos tienen capacidades mentales que no pueden hallarse en animales más simples y por esa razón los biólogos creían que la organización funcional del cerebro humano debe ser muy distinta. Aunque esa opinión contiene algo de verdad, en mi opinión pasaba por alto el hecho de que ciertas formas elementales de aprendizaje son comunes a todos los animales, algo confirmado ampliamente por los trabajos de campo de etólogos como Konrad Lorenz, Niko Tinbergen y Karl von Frisch. Me parecía probable que en el curso de la evolución los seres humanos hubieran conservado algunos de los mecanismos celulares de aprendizaje y almacenamiento de recuerdos que ya estaban presentes en animales más simples.

Como era lógico, algunos científicos de primera línea dedicados a la neurobiología intentaron disuadirme, entre ellos John Eccles. Sus objeciones reflejaban en parte la jerarquía establecida entonces acerca de los temas de investigación aceptables en la neurobiología. Aunque había gente que investigaba el comportamiento de los invertebrados, la mayoría de los que trabajaban en el cerebro de los mamíferos no daban importancia a esos trabajos y, de hecho, los pasaban por alto en buena medida. Una fuente mayor de preocupación para mí era el escepticismo de psicólogos y psicoanalistas muy entendidos acerca de la posibilidad de descubrir nada intere-

sante sobre los procesos mentales superiores, como el aprendizaje y la memoria, estudiando células nerviosas aisladas y, menos aun, células de invertebrados. No obstante, yo estaba decidido. Lo único que me quedaba por decidir era cuál era el invertebrado más conveniente para ese estudio.

Además de ser un lugar excelente para hacer investigación, el NIH también era también un lugar privilegiado para estar al tanto de los últimos avances de la biología. En el curso de cualquier año, la mayoría de los científicos que estudian el cerebro visitan su sede. De ahí que tuviera yo oportunidad de hablar con muchos de ellos y asistir a seminarios en los que me enteré de las ventajas experimentales de diversos invertebrados, como la langosta de río, la langosta de mar, las abejas, las moscas, los caracoles de tierra y el nematodo *Ascaris*.

Recuerdo como si la oyera hoy la descripción de Kuffler de las ventajas que ofrecía la neurona sensorial de la langosta de río para estudiar las propiedades de las dendritas. No obstante, descarté la langosta pues, si bien tiene unos pocos axones de gran tamaño, el cuerpo celular de sus células nerviosas no es muy grande. Quería hallar un animal que tuviera un reflejo simple modificable mediante el aprendizaje, que debía estar controlado por un número pequeño de células nerviosas grandes, de suerte que pudiera identificarse la vía desde el input sensorial hasta el output motor. Sólo así podría relacionar los cambios producidos en el reflejo con cambios en las células.

Al cabo de unos seis meses de minuciosas reflexiones, me decidí por un caracol o babosa marina gigante, *Aplysia*, muy impactado por dos conferencias que había oído sobre este invertebrado. Dictó la primera conferencia Angeliqe Arvanitaki-Chalazonitis, investigadora de mucho talento, consagrada ya, que había descubierto la utilidad de *Aplysia* para el estudio del sistema de señales de las células nerviosas. La segunda conferencia la había pronunciado Ladislav Tauc, científico más joven que aportó una nueva perspectiva biofísica al estudio del funcionamiento de las células nerviosas.

La primera mención de *Aplysia* aparece en la *Historia Naturalis* de Plinio el Viejo, escrita en el siglo I de nuestra era. Galeno lo menciona también en el siglo II. Los dos lo llaman *lepus marinus*, es decir, liebre de mar, porque cuando está inmóvil y contraído parece un conejo. Cuando empecé a estudiar este caracol, descubrí, como

tantos otros antes que yo, que cuando se lo molesta expulsa una cantidad copiosa de tinta púrpura. En alguna época se creyó equivocadamente que esa tinta era la que se usaba para teñir la toga de los emperadores romanos. (En realidad, el tinte púrpura imperial provenía de un molusco bivalvo llamado *Murex*.) La tendencia de *Aplysia* a lanzar tinta con tanta profusión llevó a algunos naturalistas de la antigüedad a creer que se trataba de un animal sagrado.

La especie americana de *Aplysia* que habita en las costas de California (*Aplysia californica*), a la que dediqué la mayor parte de mi carrera, tiene más de treinta centímetros de longitud y pesa algunos kilos (figura 9.2). Adopta el color marrón rojizo de las algas que son su alimento. Es un animal grande, magnífico, atractivo y, desde luego, muy inteligente: ¡exactamente lo que uno elegiría para estudiar el aprendizaje!

Lo que atrajo mi atención sobre *Aplysia* no fue su lugar en la historia natural ni su belleza, sino otras características descritas por Arvanitaki-Chalazonitis y Tauc en sus conferencias sobre la espe-



Figura 9.2. *Aplysia californica*:
caracol o babosa marina gigante.
(Cortesía de Thomas Teyke.)

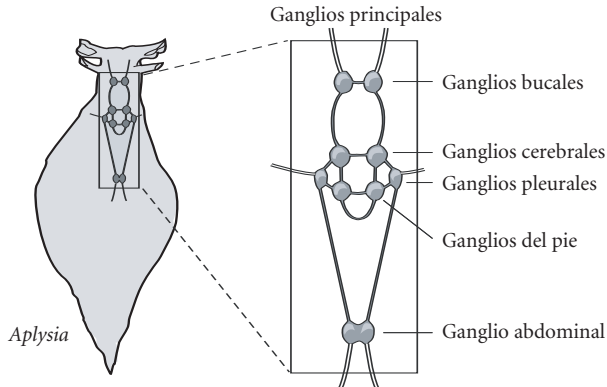


Figura 9.3. El cerebro de *Aplysia* es muy simple. Tiene 20.000 neuronas agrupadas en nueve ganglios. Como cada ganglio tiene un número pequeño de células, los investigadores pueden identificar los comportamientos simples que ese ganglio controla estudiando las modificaciones de determinadas células a medida que el comportamiento se altera por obra del aprendizaje.

cie europea (*A. depilans*). Los dos hicieron hincapié en que el cerebro de *Aplysia* tiene unas 20.000 células, número pequeño si se lo compara con los 100.000 millones del cerebro de los mamíferos. La mayor parte de esas células están agrupadas en nueve ganglios (figura 9.3). Como se creía que cada ganglio controlaba varias respuestas reflejas simples, me pareció probable que el número de células comprometidas en un comportamiento simple también fuera pequeño. Además, algunas células de *Aplysia* están entre las más grandes del reino animal, lo que facilitaría la inserción de microelectrodos para registrar su actividad eléctrica. Las células piramidales del hipocampo que habíamos estudiado con Alden se cuentan entre las más grandes del cerebro de los mamíferos, aunque sólo tienen 20 micrones de diámetro (es decir, 2 milésimos de milímetro) y no es posible verlas sino con un microscopio potente. Algunas células del sistema nervioso de *Aplysia* son cincuenta veces más grandes y pueden verse a simple vista.

Arvanitaki-Chalazonitis había descubierto que hay en *Aplysia* unas cuantas células nerviosas identificables unívocamente, es decir, que es posible reconocerlas fácilmente al microscopio en cada individuo de la especie. Con el tiempo, descubrí que lo mismo puede decirse

de la mayoría de las células nerviosas de este animal, lo que aumentaba la posibilidad de hacer un mapa de todo el circuitado neural que controla un determinado comportamiento. También descubrimos después que el circuitado que controla los reflejos más elementales de *Aplysia* es muy simple y que la estimulación de una única neurona a menudo produce un gran potencial sináptico en las células de destino, indicio evidente y medida segura de la intensidad de la conexión sináptica entre las dos. Los potenciales sinápticos grandes me permitieron trazar mapas de las conexiones neurales célula por célula y, con el tiempo, elaborar también por primera vez un diagrama preciso de las conexiones implícitas en un comportamiento.

Muchos años después, Chip Quinn, uno de los primeros investigadores que llevó a cabo estudios genéticos del aprendizaje en la mosca de la fruta, afirmó que el animal ideal para estudiar el aprendizaje “no debe tener más de tres genes, debe ser capaz de tocar el violoncello o al menos de recitar griego clásico, y debe poder hacerlo con un sistema nervioso que conste solamente de diez neuronas grandes, de colores diferentes y fácilmente reconocibles”. A menudo pienso que *Aplysia* llena en gran medida todas esas condiciones.

Cuando decidí trabajar con *Aplysia*, jamás había disecado un caracol ni registrado la actividad eléctrica de sus neuronas. Además, nadie en los Estados Unidos trabajaba con *Aplysia*. En 1959, las únicas dos personas que lo estudiaban eran Tauc y Arvanitaki-Chalazonitis, ambos en Francia –Tauc en París y Arvanitaki-Chalazonitis en Marsella–. Denise, abanderada siempre de su ciudad natal, pensaba que París era el lugar indicado para proseguir mis estudios. Decía que elegir Marsella en lugar de París sería como elegir Albania en lugar de Nueva York. De modo que nos decidimos por Tauc. Lo visité en 1960, antes de dejar el NIH, y acordamos que me incorporaría a su grupo de trabajo en septiembre de 1962, apenas terminara la residencia en psiquiatría en la Facultad de Medicina de Harvard.

Cuando en junio de 1960 me fui del NIH me invadió la tristeza, un estado de ánimo bastante parecido al que experimenté al terminar la escuela secundaria en Erasmus Hall. Era un novato cuando llegué al instituto de salud y me fui de allí siendo un científico hecho y derecho aunque limitado, pero capaz de trabajar. En el NIH había

puesto las manos en la masa, me gustó hacerlo y comprobé que mis proyectos eran fructíferos. Pero el éxito obtenido me sorprendía. Durante mucho tiempo creí que se debía al azar, a la buena suerte, a la gozosa y productiva colaboración con Alden, al generoso apoyo psicológico de Wade Marshall y al ambiente del NIH, tan favorable para los jóvenes. Aunque se me habían ocurrido algunas ideas que resultaron útiles, creía que sólo eran producto de la buena suerte. Temía mucho quedarme sin ideas y durar muy poco en la carrera científica.

La inseguridad y el temor que esto me provocaba se acrecentaban porque John Eccles, así como varios otros hombres de ciencia a quienes respetaba, opinaban que cometía un grave error abandonando un promisorio comienzo con el hipocampo de los mamíferos para incursionar en un invertebrado cuyo comportamiento no se conocía bien. Con todo, hubo tres factores que me impulsaron hacia adelante. En primer lugar, el principio de investigación biológica de Kuffler y Grundfest: para cada problema biológico existe un organismo conveniente para estudiarlo. En segundo lugar, me había convertido en biólogo celular. Quería reflexionar sobre el funcionamiento de las células durante el aprendizaje y quería dedicar mi tiempo a leer, pensar y comentar ideas con otros colegas. No quería pasarme horas organizando experimentos una y otra vez, como habíamos hecho con Alden en el caso del hipocampo, para terminar descubriendo una única célula que convenía estudiar. Me tentaba la idea de contar con células grandes y, pese a los riesgos que implicaba, estaba convencido de que *Aplysia* era el sistema más conveniente y de que contaba con las herramientas necesarias para estudiarlo.

Por último, había aprendido algo de mi matrimonio con Denise. Siempre fui temeroso y reacio al matrimonio, incluso en el caso de Denise, a quien amaba mucho más que a cualquier otra mujer que pudiera haberme hecho pensar en el casamiento. Pero Denise tenía confianza y me decidí en una especie de salto de fe. De esa experiencia aprendí que en muchas situaciones uno no puede tomar decisiones fundamentadas exclusivamente en fríos hechos porque... muy a menudo los hechos son insuficientes. En última instancia, uno tiene que confiar en su inconsciente, en los propios instintos y en el impulso creador. Eso es lo que hice cuando me decidí por *Aplysia* como objeto de estudio.

10

Análogos neurales del aprendizaje

En mayo de 1960, después de una breve reunión con Ladislav Tauc en París, viajé con mi mujer a Viena y pude mostrarle mi ciudad natal. Era la primera vez que volvía desde abril de 1939. Caminamos largamente por la Ringstrasse, avenida principal de la ciudad donde se levantan los edificios públicos más importantes: la ópera, la universidad y el Parlamento. Disfrutamos mucho la visita al Kunsthistorisches Museum, suntuoso edificio barroco que tiene una hermosa escalera de mármol y alberga una colección de pintura insuperable reunida en sus orígenes por la familia real de los Habsburgo. Una de las atracciones principales del museo es un salón donde se exhiben las pinturas de Peter Brueghel el Viejo sobre las estaciones del año. También visitamos el Oberes Belvedere, donde pudimos ver la mejor colección de expresionistas austríacos: Klimt, Kokoschka y Schiele, pintores modernos cuyas imágenes están impresas en forma indeleble en el recuerdo de la mayoría de los vieneses de mi generación amantes del arte.

Lo más importante fue la visita al departamento de Severingasse 8, donde había vivido con mis padres. Lo ocupaba una mujer joven con su esposo, que nos permitió entrar y recorrerlo. Pese a que, desde el punto de vista legal, el departamento aún pertenecía a mi familia pues jamás lo vendimos, me sentí incómodo de abusar de la amabilidad de esa mujer. Nos quedamos muy poco tiempo, pero lo suficiente como para que me asombrara lo pequeño que era el departamento. Recordaba que no había mucho espacio en la sala y en el comedor que recorrió aquel deslumbrante auto de control remoto que me regalaron cuando cumplí 9 años, pero las estre-

chas dimensiones reales del lugar me sorprendieron, distorsión muy frecuente en los recuerdos. Luego caminamos por la Schulgasse para visitar mi escuela, ocupada ahora por una repartición gubernamental. Esa caminata, que yo recordaba como una especie de excursión, nos llevó sólo cinco minutos. Tampoco había demasiada distancia hasta Kutschkergasse, donde había estado el negocio de mi padre.

Estábamos allí, mirando el negocio desde la acera de enfrente, cuando apareció un viejo que yo no conocía y me dijo:

—¡Tú debes ser el hijo de Hermann Kandel!

Me quedé estupefacto. Le pregunté cómo lo había adivinado, pues mi padre nunca volvió a Viena y yo me había ido siendo niño aún. Se presentó diciendo que vivía tres edificios más allá y agregó: —Eres muy parecido a él. Ni él ni yo tuvimos coraje para hablar de los años que habían pasado, cosa que lamenté luego cuando volví a pensarlo.

La visita me conmovió mucho. Denise estaba interesada, pero después me dijo que si no hubiera sido porque yo estaba fascinado con Viena, comparada con París le habría parecido una ciudad aburrida. Ese comentario me recordó una velada al comienzo de nuestra relación, cuando Denise me invitó a comer a casa de sus padres. También estaba allí la imponente tía Sonia, mujer corpulenta de vigoroso intelecto, aunque algo arrogante, que trabajaba en las Naciones Unidas y había sido secretaria del Partido Socialista francés antes de la Segunda Guerra Mundial.

Nos sentamos a tomar un trago antes de la comida y ella me interpelló como si estuviera en un interrogatorio y me preguntó con fuerte acento francés: —¿De dónde eres?

—De Viena— contesté.

Sin cambiar en nada su expresión condescendiente, esbozó una sonrisa forzada y replicó: —Linda ciudad. Solíamos llamarla la “pequeña París”.

Muchos años después, Richard Axel, que me hizo conocer la biología molecular, estaba preparando su primer viaje a Viena. Antes de que yo pudiera hablarle de su belleza, otro amigo le asestó un juicio lapidario: —Es la Filadelfia de Europa.

Tengo para mí que ninguno de ellos comprendía a Viena: su grandeza pretérita, su perdurable belleza ni su autocomplacencia actual y su antisemitismo latente.

Cuando volví de Viena, comencé mi residencia en psiquiatría en el Centro de Salud Mental de Massachusetts, dependiente de la Facultad de Medicina de Harvard. En realidad, me había comprometido a iniciar la residencia un año antes, pero los éxitos obtenidos en las investigaciones sobre el hipocampo me llevaron a escribirle a Jack Ewalt, su director y profesor de psiquiatría en Harvard, solicitándole una postergación de un año. Me respondió de inmediato diciéndome que me quedara todo el tiempo que necesitara. El tercer año en el NIH fue decisivo para mí, no sólo para el trabajo en colaboración con Alden sino para mi madurez científica.

Recordando esa postergación y algunas cordiales cartas que intercambiamos posteriormente, apenas llegué me presenté ante Ewalt. Le pregunté si era posible contar con cierto espacio y algunos recursos para instalar un laboratorio. De pronto, el clima cambió, como si estuviera conversando con una persona totalmente distinta. Me miró, señaló una pila de curricula correspondientes a los otros veintidós residentes que estaban por iniciarse conmigo y bramó: —¿Quién se cree que es? ¿Qué lo hace pensar que es superior a cualquiera de ellos?

Las preguntas me desconcertaron, pero mucho más el tono. En todos los años de estudiante en Harvard y en la Facultad de Medicina de NYU, ningún profesor me había hablado de esa manera. Le dije que, si bien no me hacía ilusiones sobre mi idoneidad clínica en comparación con la de mis pares, tenía tres años de experiencia en investigación que no quería desaprovechar. Ewalt me respondió que fuera a la sala y me encargara de los pacientes.

Dejé la oficina confuso y deprimido, acariciando por unos momentos la idea de hacer la residencia en el Hospital de Veteranos de Boston. Un neurobiólogo amigo mío a quien le conté la conversación con Ewalt, Jerry Lettvin, me recomendó que lo hiciera diciendo: —Trabajar en el Centro de Salud Mental de Massachusetts es como nadar en un remolino. Es imposible cambiar las cosas ni avanzar. Sin embargo, como el programa de residencia del centro tenía tanta fama, decidí tragarme el orgullo y quedarme allí.

Fue una decisión acertada. Pocos días después, mientras cruzaba la calle hacia la Facultad de Medicina, comenté mi situación con Elwood Henneman, profesor de fisiología que me ofreció un lugar físico en su laboratorio. Al cabo de algunas semanas, Ewalt se acercó para decirme que, según lo que le decían sus colegas de la facultad —se refería a Henneman y a Stephen Kuffler—, valía la pena invertir en mi persona. —¿Qué necesita? —dijo. —¿Cómo puedo ayudarlo? A partir de ese momento puso a mi disposición todos los recursos necesarios para que prosiguiera mis investigaciones en el laboratorio de Henneman durante los dos años de residencia.

La residencia misma me resultó estimulante y, a la vez, algo decepcionante. Mis compañeros formaban un grupo de profesionales talentosos que siguieron siendo amigos míos a lo largo de los años. Muchos de ellos tuvieron luego una carrera importante en la psiquiatría académica. Integraban el grupo, entre otros, Judy Livant Rappaport, quien luego se destacó en la investigación de las enfermedades mentales infantiles; Paul Wender, precursor de los estudios genéticos sobre la esquizofrenia; Joseph Shildkraut, que ideó el primer modelo biológico de la depresión; George Valliant, que estudió algunos de los factores que predisponen a las enfermedades físicas y mentales; Alan Jobson y Ernst Hartmann, que hicieron aportes importantes al estudio del sueño, y Tony Kris (hermano de Anna), destacado psicoanalista que escribió un importante libro sobre la naturaleza de la transferencia.

La supervisión clínica era excepcional, aunque algo estrecha en sus miras. Durante el primer año tratamos pacientes que necesitaban internación, algunos de ellos esquizofrénicos. Veíamos a un número limitado de pacientes y teníamos la poca frecuente oportunidad de trabajar en psicoterapia de manera intensiva con los más graves, con los que cada semana teníamos dos o tres sesiones de una hora. Aunque no conseguimos mejorarlos, aprendimos mucho sobre la esquizofrenia y la depresión con sólo escucharlos. Elvin Semrad, jefe del servicio clínico, y la mayoría de los supervisores tenían una decidida orientación psicoanalítica teórica y práctica. Pocos de ellos pensaban en términos biológicos y pocos sabían de psicofarmacología. La mayoría quería disuadirnos de leer bibliografía psiquiátrica e, incluso, psicoanalítica porque creían que debíamos apren-

der de los pacientes y no de los libros. El lema pedagógico omnipresente era: “Preste atención al paciente, no a la bibliografía”.

En cierta medida, tenían razón. Los pacientes nos enseñaron muchísimo acerca de los aspectos clínicos y dinámicos de las enfermedades mentales graves. Sobre todo, aprendimos a escuchar con mucha atención e inteligencia lo que los pacientes contaban sobre sí mismos y sobre su vida. Lo más importante fue que aprendimos a respetarlos como individuos con cualidades particulares y con problemas también particulares.

Pero no aprendimos casi nada acerca de los fundamentos del diagnóstico ni acerca del lecho biológico de las perturbaciones psiquiátricas. Nos dieron una introducción rudimentaria al uso de fármacos para el tratamiento de enfermedades mentales. De hecho, nos recomendaban a menudo que no usáramos fármacos en el tratamiento porque Semrad y los supervisores temían que interfirieran con la psicoterapia.

Para subsanar estas deficiencias del programa, organizamos un grupo de discusión sobre psiquiatría descriptiva que se reunía una vez por mes en la casa que compartían Kris y Hartmann. Por turnos, presentábamos monografías originales preparadas especialmente para la ocasión. Por mi parte, presenté un trabajo sobre un grupo de perturbaciones mentales agudas llamadas amencias y que a menudo son resultado de traumatismos craneales o de intoxicación química. En algunos casos, como en la alucinación alcohólica aguda, los pacientes padecen una psicosis parecida a la esquizofrenia, aunque se revierte totalmente cuando los efectos del alcohol se disipan. Sostuve entonces que la reacción psicótica no es algo exclusivo de la esquizofrenia y que diversas perturbaciones pueden acabar de esa manera.

Antes de que se instalara allí nuestra camada, el centro de salud mental jamás había invitado a expositores externos para dictar conferencias a los residentes. Esa situación era un fiel reflejo de la soberbia de Harvard y de Boston, que tan bien expresa la célebre historia sobre una matrona de Boston a quien le preguntaron sobre sus viajes. Ella respondió: “¿Para qué viajar? Vivo aquí”.

Kris, Shildkraut y yo inauguramos ciclos académicos, conferencias que reunían a la totalidad de los investigadores y psiquiatras

del hospital, además de gente importante de otras instituciones. Cuando estaba en el NIH, me había subyugado una conferencia de Seymour Kety, director interno del Instituto Nacional de Salud Mental que había contratado a Wade Marshall. En esa exposición, Kety hizo una reseña del aporte genético a la esquizofrenia. Pensé que podíamos iniciar la serie de conferencias con ese tema. Pero en 1961 y en Boston, era imposible encontrar un psiquiatra que supiera algo sobre la genética y la enfermedad mental. De alguna manera me enteré de que Ernst Mayr, eminente biólogo de la evolución de Harvard, había sido amigo del difunto Franz Kallman, precursor de los estudios genéticos sobre la esquizofrenia. Mayr aceptó la invitación y nos dio dos espléndidas clases sobre la genética de la enfermedad mental.

Cuando ingresé a la Facultad de Medicina estaba convencido de que el psicoanálisis tenía un futuro promisorio, pero después de los años transcurridos en el NIH abrigaba dudas sobre la decisión de hacerme psicoanalista. Además, extrañaba el trabajo de laboratorio. Quería datos nuevos para discutirlos con los colegas. Sobre todo, me cuestionaba la utilidad del psicoanálisis para el tratamiento de la esquizofrenia, tema sobre el cual el propio Freud no había sido optimista.

En aquellos tiempos, los residentes no trabajaban mucho: su jornada empezaba a las ocho y media de la mañana y terminaba a las cinco de la tarde y muy rara vez tenían una guardia por la noche o durante el fin de semana. Como consecuencia, pude emprender nuevas investigaciones sobre un tema que me había sido sugerido por Felix Strumwasser: las células neuroendócrinas del hipotálamo, células atípicas y bastante raras en el cerebro. Parecen neuronas, pero en lugar de emitir directamente señales destinadas a otras células por medio de conexiones sinápticas, liberan hormonas en el torrente sanguíneo. Me interesaban porque algunas investigaciones indicaban que se alteran en el caso de enfermedades depresivas graves. Sabía que los peces de colores tienen células neuroendócrinas de gran tamaño, de modo que en mi tiempo libre hice una serie más o menos original de experimentos que mostraban que esas células, como las neuronas comunes, generan potenciales de acción y reciben señales sinápticas. Denise me ayudó a instalar una pecera y me

fabricó una linda red para pescar los peces con un trapo de rejilla de la cocina y una percha de alambre.

Los estudios aportaron pruebas directas de que las células neuroendócrinas que liberan hormonas son, en realidad, células de pleno funcionamiento endócrino y, a la vez, células nerviosas plenamente funcionales. Tienen la misma capacidad de señalización que las otras neuronas. Las investigaciones fueron bien recibidas porque revelaban algo desconocido, pero lo más importante para mí fue haberlas llevado a cabo por mis propios medios en un cuartito al fondo del laboratorio de Henneman y trabajando en un horario en que no había nadie en el laboratorio. Una vez terminadas esas investigaciones, me sentí más seguro sobre mi idoneidad. Ahora bien, pasar del estudio del hipocampo al de las células neuroendócrinas no había sido algo demasiado original en mi caso, pues apliqué buena parte de lo que había elaborado en el NIH. ¿Hasta cuándo duraría ese período de creatividad acotada? Seguía preocupándome el temor de quedarme sin ideas.

De todos modos, ésa era la menor de mis preocupaciones. Poco después del nacimiento de nuestro hijo, Paul, en 1961, mi matrimonio sufrió una grave crisis, sin duda la más grave de toda nuestra vida de casados. Yo creía que teníamos una relación insólita por su armonía. Denise me había apoyado con fervor cuando intentaba definir mi carrera y, ya doctorada, trabajaba en el Centro de Salud Mental de Massachusetts en un programa ideado para capacitar a sociólogos en temas vinculados con la salud mental. Nos veíamos al pasar durante el día y por las noches.

Sin embargo, un domingo por la tarde se me apareció en el laboratorio y estalló. Con Paul en los brazos, gritaba: —¡Esto no puede seguir así! Sólo piensas en ti mismo y en tu trabajo. ¡Te olvidas de nosotros!

Me sentí muy sorprendido y profundamente herido. Estaba inmerso de tal modo en la ciencia, la disfrutaba tanto cuando las cosas andaban bien y me preocupaba tanto cuando los experimentos fracasaban —como sucedía a menudo— que jamás se me ocurrió que estaba descuidando a los míos, que los desvalorizaba o les negaba mi afecto. Me sentí muy disgustado e irritado por esa acusación abrupta. Anduve enfurruñado, con cara de ofendido, y tardé varios días en recuperarme. Poco a poco, me fui dando cuenta de cómo

podían verse mis acciones desde la perspectiva de Denise. Decidí pasar más tiempo en casa con ella y con el niño.

En esa ocasión y en muchas otras posteriores, Denise consiguió arrancarme de una preocupación exclusiva por la ciencia para que participara más directamente en la vida de nuestros hijos. Tanto para Paul como para Minouche, la hija que nació en 1965, fui un padre atento que no estaba ausente, pero no fui el padre ideal. Faltó a la mitad de los partidos de béisbol de la liga escolar de Paul, incluso a uno en el que salió a batear con las bases ocupadas y conectó un doble de tres carreras. Fue una hazaña muy comentada en casa y lamento hasta el día de hoy habérmela perdido.

En 2004, cuando estaba por cumplir 75 años, celebramos la fecha tres meses antes para poder reunirnos todos en nuestra casa de verano en Cape Cod, para que estuvieran nuestros hijos, sus cónyuges y los cuatro nietos: Minouche y su marido, Rick Sheinfeld, con sus hijos, Izzy, de 5 años, y Maya, de 3; Paul y su mujer, Emily, con sus dos hijas, Allison, de 12 años, y Libby, de 8. Minouche, egresada de Yale y de la Facultad de Derecho de Harvard, se dedica al derecho público en San Francisco, con especial interés en el tema de la mujer y sus derechos. Rick es abogado del municipio y se especializa en el derecho hospitalario y en temas vinculados con la atención de la salud. Paul estudió economía en Haverford y luego hizo su posgrado en Columbia. Administra fondos de inversión para Dreyfus. Emily egresó de Bryn Mawr y de la Facultad de Diseño Parsons y tiene una empresa de diseño propia.

En la cena de cumpleaños, hice un brindis por mis hijos, mi yerno, mi nuera y los cuatro nietos. Dije que estaba orgulloso de ver que eran gente interesante y de principios, y de comprobar que habían sido padres sumamente atentos, sobre todo porque yo sólo merecía un B+* de calificación como padre. Minouche, a quien le encanta mortificarme, exclamó: —¡Te estás regalando nota!

También en otra ocasión Minouche me hizo ver en perspectiva mi actitud como padre. — Fuiste estupendo, papá, para transmi-

* El autor se refiere al sistema de calificación utilizado en los Estados Unidos: la calificación máxima es A, luego B y C, y por fin D, que equivale a un desaprobado. B+ sería un Distinguido en nuestras universidades. [N. de la T.]

tirme la convicción de que puedo emprender cualquier tarea intelectual. Me leías a menudo cuando era pequeña y siempre te interesaste por lo que pensaba, por mi trabajo sobre Horace Mann en los primeros años de universidad, por cómo me iba en la facultad de derecho, después. Incluso ahora. Pero, pensando en mi infancia, ¿alguna vez me llevaste a al médico?

Es comprensible que fuera y que sea aún difícil para mis hijos entender –y mucho menos perdonar– que la ciencia es para mí una actividad absorbente y que puedo sumergirme en ella casi sin límites. Fue necesario un esfuerzo consciente de mi parte además de la ayuda de Denise y de mi psicoanálisis para que aprendiera a ser más realista y me hiciera tiempo para las responsabilidades y los placeres de la vida con Minouche y Paul, y con sus hijos.

Estar más tiempo en casa con Denise y con los niños también me permitió pensar cómo tenía que abordar el estudio del aprendizaje en *Aplysia*. Con Alden Spencer no habíamos encontrado diferencias significativas entre las propiedades fundamentales de las neuronas que toman parte en el almacenamiento de la memoria y las que no lo hacen. Se desprendía de esa similitud la idea de que la memoria no descansa en las propiedades de las células nerviosas *per se*, sino en la naturaleza de las conexiones entre ellas y en cómo procesan la información sensorial que reciben. Así, llegué a pensar que en un circuito mediador del comportamiento, la memoria puede ser el resultado de cambios en la fuerza sináptica causados por ciertos perfiles de estimulación sensorial.

Ya en 1894 Cajal había vislumbrado la posibilidad de que algún tipo de cambio en las sinapsis podía ser importante para el aprendizaje:

Podemos admitir como algo totalmente verosímil que la ejercitación mental suscita en las regiones cerebrales más solicitadas un mayor desarrollo del aparato protoplasmático y del sistema de colaterales nerviosos. Así, las conexiones preexistentes entre ciertos grupos de células se reforzarían notablemente a consecuencia de la multiplicación de las fibrillas terminales de los apéndices protoplasmáticos y de los colaterales nerviosos, pero, además,

podrían establecerse conexiones intercelulares totalmente nuevas gracias a la formación de nuevos colaterales y expansiones protoplasmáticas.*

En 1948, el neurofisiólogo polaco Jerzy Kornorski, discípulo de Pavlov, formuló en términos modernos la misma hipótesis. Según él, un estímulo sensorial produce dos tipos de cambios en el sistema nervioso. El primero, al que denominó excitabilidad, aparece después de que en una vía neuronal se genere un potencial de acción o varios, en respuesta a un estímulo sensorial. El disparo del potencial de acción eleva por un instante el umbral para que se generen otros potenciales de acción en esas neuronas, fenómeno muy conocido que se llama período refractario. El segundo cambio, mucho más interesante, al que Kornorski llamó plasticidad o cambio plástico, induce, según sus palabras, “transformaciones funcionales permanentes [...] en determinados sistemas de neuronas por obra de estímulos adecuados o de su combinación”.

La idea de que ciertos sistemas de neuronas eran sumamente adaptables y plásticos, y por consiguiente podían modificarse permanentemente –tal vez como consecuencia de un cambio en la intensidad de la conexión sináptica– era para mí por demás tentadora. Entonces, se me ocurrió una pregunta obligada: ¿cómo se producían esos cambios? John Eccles se había entusiasmado con la posibilidad de que las sinapsis cambiaran en respuesta al uso excesivo, pero cuando intentó verificar su hipótesis, descubrió que los cambios duraban un período muy breve. “Lamentablemente

* Citamos según el texto original de la célebre conferencia de Cajal, pronunciada en francés en la Royal Society de Londres: “on pourrait admettre comme une chose très vraisemblable que l’exercice mental suscite dans les régions cérébrales plus sollicitées un plus grand développement de l’appareil protoplasmique et du système des collatérales nerveuses. De la sorte, des associations déjà créés entre certains groupes de cellules se renforceraient notablement au moyen de la multiplication des ramilles terminales des appendices protoplasmiques et des collatérales nerveuses; mais, en outre, des connexions intercellulaires tout à fait nouvelles pourrait s’établir grâce à la néoformation de collatérales et d’expansions protoplasmiques.” (“La fine structure des centres nerveux”, *Proc. R. Soc.*, Londres Ser. B 55 (1894):444-468, versión facilitada por la Biblioteca del Instituto Leloir de Buenos Aires.) [N. de la T.]

—escribió— no ha sido posible demostrar experimentalmente que el uso excesivo produce cambios prolongados en la eficacia sináptica.” Sin embargo, pensaba yo, para que ese fenómeno fuera pertinente en el caso del aprendizaje, los cambios debían durar períodos largos y, en casos extremos, debían mantenerse durante toda la vida del animal. Se me ocurrió entonces que tal vez el gran éxito de Pavlov en generar aprendizaje se debió a que los sencillos perfiles de estimulación sensorial que utilizó desencadenaron pautas de activación muy convenientes para la producción de cambios de largo plazo en la transmisión sináptica. Esa idea se apoderó de mí. Ahora bien, ¿cómo verificarla? ¿Cómo suscitar esa pauta óptima de actividad?

Después de alguna reflexión, me propuse estimular en las células nerviosas de *Aplysia* los mismos perfiles de estimulación sensorial que Pavlov había utilizado en sus experimentos. Aun cuando se desencadenaran con medios artificiales, esos perfiles de actividad podían revelar algo sobre los cambios plásticos de largo plazo que pueden producirse en las sinapsis.

A medida que pensaba más y más sobre estas ideas, advertí que tendría que reformular la teoría de Cajal de que el aprendizaje modifica la intensidad de las conexiones sinápticas entre las neuronas. Cajal concebía el aprendizaje como un proceso único. Conociendo, empero, las investigaciones conductistas de Pavlov y los estudios de psicología cognitiva de Brenda Milner, yo sabía que hay muchas formas distintas de aprendizaje inducidas por distintos perfiles y combinaciones de estímulos y que esas distintas formas originan dos tipos de almacenamiento de la memoria muy diferentes entre sí.

Por consiguiente, amplíé la idea de Cajal de esta manera: supuse que las distintas formas de aprendizaje determinan distintos perfiles de actividad neural y que cada perfil de actividad modifica la intensidad de las conexiones sinápticas de una manera particular. Cuando esas modificaciones persisten, el recuerdo se almacena.

Esta reformulación de la teoría de Cajal me permitió preguntarme cómo podrían traducirse los protocolos conductistas de Pavlov en protocolos biológicos. Al fin y al cabo, la habituación, la sensibili-

zación y el condicionamiento clásico –que son los tres protocolos de aprendizaje descritos por Pavlov– son en esencia una serie de instrucciones sobre el modo en que debe presentarse un estímulo sensorial, aislado o en combinación con otros, para generar aprendizaje. Por ende, tendría que idear mis estudios biológicos para determinar si los distintos perfiles de estímulos, inspirados en las formas de aprendizaje de Pavlov, originaban o no distintas formas de plasticidad sináptica.

En la habituación, por ejemplo, un animal al que se le presenta reiteradamente un estímulo sensorial débil o neutro aprende que el estímulo no es importante y lo pasa por alto. Cuando el estímulo es intenso, como ocurre en la sensibilización, el animal lo reconoce como algo peligroso y aprende a incrementar sus reflejos defensivos preparándose para la retirada o la huida, de modo que incluso un estímulo inocuo presentado poco después desencadena una respuesta defensiva intensa. Cuando se aplica un estímulo inocuo en paralelo con un estímulo peligroso en potencia, como sucede en el condicionamiento clásico, el animal aprende a reaccionar ante el estímulo inocuo como si fuera una señal de peligro.

Pensé que debería poder desencadenar en las vías neurales de *Aplysia* perfiles de actividad similares a los que se suscitaban en animales sometidos a esos tres protocolos experimentales. En tal caso, estaría en condiciones de determinar cómo se modifican las conexiones sinápticas por obra de los distintos perfiles de estímulos que suscitan diferentes formas de aprendizaje. Bauticé este enfoque con el nombre de “análogos neurales del aprendizaje”.

La idea acabó de tomar forma en mi mente cuando me enteré de un experimento nuevo, justamente cuando estaba pensando cómo abordar los míos con *Aplysia*. En 1961, Robert Doty, de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, hizo un descubrimiento notable sobre el condicionamiento clásico. Aplicó un estímulo eléctrico débil a la región del cerebro de un perro que gobierna la visión y descubrió que en las neuronas de la corteza visual se producía actividad eléctrica, pero no se generaba movimiento. En cambio, un estímulo eléctrico aplicado en la corteza motora provocaba el movimiento de la pata. Después de varios otros experimentos en los que se aplicaron en forma combinada los dos estímulos, bastaba aplicar el estímulo

débil para que la pata se retrajera. De ese modo, Doty demostró que el condicionamiento clásico en el cerebro no requiere motivación: sólo exige la combinación de dos estímulos.

Era un paso enorme hacia un enfoque reduccionista del aprendizaje, pero los análogos neurales que yo buscaba reclamaban otros dos pasos. En primer lugar, en vez de hacer experimentos con animales, me proponía extirpar el sistema nervioso y trabajar con un solo ganglio, un único conjunto de unas dos mil células nerviosas. En segundo lugar, tenía que elegir una única célula nerviosa de ese ganglio –la célula blanco o diana– que me sirviera de modelo de las modificaciones sinápticas que podían acaecer como consecuencia del aprendizaje. Luego, pensaba aplicar distintos perfiles de pulsos eléctricos correspondientes a distintas formas de aprendizaje a un determinado haz de axones que partiera de las neuronas sensoriales de la superficie de *Aplysia* y llegara a la célula blanco.

Para simular la habituación, me propuse aplicar reiteradamente pulsos eléctricos débiles a esa vía neural. Para simular la sensibilización, tendría que aplicar una o varias veces un estímulo intenso a una segunda vía neural y ver cómo afectaba la respuesta de la célula blanco a la estimulación débil de la primera vía. Por último, para simular el condicionamiento clásico, debía combinar el estímulo intenso de la segunda vía con el estímulo débil de la primera, de modo tal que siempre el estímulo fuerte fuera posterior al débil y estuviera asociado con él. De este modo, podría determinar si los tres perfiles de estimulación alteraban las conexiones sinápticas con la célula blanco y, de ser así, cómo lo hacían. Así, los distintos cambios de intensidad sináptica en respuesta a tres perfiles diferentes de estimulación eléctrica representarían análogos –modelos biológicos– de los cambios sinápticos suscitados en el sistema nervioso de *Aplysia* por el entrenamiento mediante tres formas diferentes de aprendizaje.

Quería que esos análogos neurales me ayudaran a responder una pregunta crucial: ¿qué modificación producen en las sinapsis distintos perfiles de estímulos eléctricos controlados que simulan los estímulos sensoriales correspondientes a las tres principales situaciones experimentales de aprendizaje? Por ejemplo, ¿cómo se modi-

fican las sinapsis cuando un estímulo débil en una vía precede inmediatamente a un estímulo intenso en otra vía –y, por consiguiente, lo anuncia–, como sucede en el condicionamiento clásico?

Para responder estos interrogantes, en enero de 1962 solicité al NIH una beca posdoctoral que me permitiera trabajar en el laboratorio de Tauc. Según decía la solicitud, mi objetivo específico era:

[...] estudiar los mecanismos celulares del condicionamiento electrofisiológico y del uso sináptico en una red nerviosa simple. [...] Se intentará en esta investigación exploratoria desarrollar métodos de condicionamiento de una preparación simple y métodos de análisis de algunos elementos neurales durante ese proceso. [...] La meta más general es “atrapar” una respuesta condicionada en la población neural más pequeña posible para que se pueda hacer una investigación de las células involucradas mediante la aplicación de microelectrodos múltiples.

La solicitud terminaba con estas palabras:

Esta investigación tiene una hipótesis explícita: que la potencialidad para distintas formas de cambios plásticos condicionados es una propiedad fundamental inherente a toda colectividad nerviosa central, sea ésta simple o compleja.

De ese modo, podría verificar la idea de que los mecanismos celulares subyacentes en el aprendizaje y en la memoria probablemente se hayan conservado a lo largo de la evolución y que, por consiguiente, es posible observarlos en animales simples, aun cuando se utilicen modos de estimulación artificiales.

El compositor alemán Richard Strauss contaba que a menudo conseguía escribir música de calidad superior después de una discusión con su mujer. No es mi caso, en general. Sin embargo, la discusión con Denise sobre el tiempo que le dedicaba a ella y a Paul me hizo frenar la marcha y pensar. Aprendí así algo evidente: que reflexionar con rigor es mucho más valioso que acumular experimentos, especialmente cuando la reflexión hace brotar al menos alguna idea útil. Más tarde, recordé un comentario sobre James

Watson que hizo Max Perutz, biólogo estructural británico nacido en Viena: “Jim jamás cometió el error de confundir el trabajo con el pensamiento”.

En septiembre de 1962, con una beca del NIH que nos garantizaba la cuantiosa suma de 10.000 dólares anuales, partimos los tres, Denise, Paul y yo, para una estadía de catorce meses en París.

Tres

Los ácidos nucleicos y las proteínas acapararon la atención de este siglo que termina. En el siglo venidero, la memoria y el deseo serán el centro de interés. ¿Será posible dar respuesta a los interrogantes que esos temas plantean?

François Jacob, *Of Flies, Mice and Men* (1998)*

* Hay traducción al castellano: *El ratón, la mosca y el hombre*, Barcelona, Crítica, 1998. [N. de la T.]

11

Reforzamiento de las conexiones sinápticas

Vivir en París era estupendo. Pasaba el fin de semana caminando por la ciudad con Denise y Paul, de modo que la estadía en Francia fue grata para todos. Además, me complacía estar de nuevo dedicado exclusivamente a la investigación. Con Ladislav Tauc nos complementábamos en cuanto a intereses y áreas de competencia, lo que nos convirtió en excelentes compañeros de trabajo. Más allá de su íntimo conocimiento de *Aplysia*, Tauc tenía formación en física y biofísica, disciplinas fundamentales para la fisiología celular. A mí, en cambio, me faltaba una formación sólida en esos temas, que adquirí luego en gran parte gracias a él.

Tauc había nacido en Checoslovaquia (figura 11.1) y sus estudios de doctorado estuvieron dedicados a las propiedades eléctricas de grandes células vegetales, que tienen un potencial de reposo y un potencial de acción similar al de las células nerviosas. Aplicó esos conocimientos a *Aplysia* estudiando la célula más grande del ganglio abdominal, que luego yo llamé célula R2, y haciendo una descripción del sitio en que se genera el potencial de acción en esa neurona. Como el tema de su interés eran las propiedades biofísicas de las células nerviosas, Tauc no había hecho investigación sobre los circuitos neuronales ni sobre el comportamiento y casi no había meditado sobre el aprendizaje y la memoria, cuestiones que acaparaban mi pensamiento sobre el cerebro de los mamíferos.

Como tantas otras investigaciones posdoctorales, la mía no implicó simplemente incorporar los conocimientos de un hombre de ciencia ya formado y aprender de sus experiencias. También me permitió hacer aportes intelectuales aplicando mi propio saber y mi



Figura 11.1. Ladislav Tauc (1925-1999) fue un precursor de los estudios sobre *Aplysia*. Trabajé con él en París y en Arcachon durante un período de catorce meses en los años 1962 y 1963. (Foto tomada de E. R. Kandel, *Cellular basis of behaviour*, W. H. Freeman and Company, 1976.)

experiencia al trabajo que hacíamos en común. Al principio, Tauc era algo escéptico acerca de la posibilidad de estudiar el aprendizaje a escala celular en *Aplysia*. Con el tiempo, lo ganó el entusiasmo por mi proyecto de estudiar los análogos del aprendizaje en células individuales del ganglio abdominal.

Tal como me había propuesto cuando me tracé el plan de la investigación, disequé el ganglio abdominal –que consta de dos mil células nerviosas– y lo coloqué en una pequeña cámara que contenía agua de mar aireada. Inserté microelectrodos en el interior de una célula, habitualmente la R2, y luego registré las respuestas de esa célula a diversas secuencias de estímulos aplicados en las vías neurales que convergían hacia ella. Basándome en los trabajos que Pavlov llevó a cabo con perros, utilicé tres perfiles de estimulación para generar tres análogos del aprendizaje: habituación, sensibilización y condicionamiento clásico. En este último, el animal aprende a responder a un estímulo neutro como respondería a un concreto estímulo negativo o de amenaza. En otras palabras, establece una asociación entre el estímulo neutro y el estímulo negativo. En la habituación y la sensibilización, en cambio, el animal aprende a responder a un tipo de estímulo sin asociarlo con otro. Los experimentos resultaron aun más convincentes de lo que había previsto.

Mediante la habituación, la forma más simple de aprendizaje, el animal aprende a reconocer un estímulo inocuo. Cuando percibe

un sonido inesperado, responde inicialmente con varios cambios del sistema nervioso autónomo, entre los que pueden mencionarse la dilatación de las pupilas y el incremento del ritmo respiratorio y cardíaco (figura 11.2). Si el ruido se repite varias veces, el animal aprende que puede pasar por alto el estímulo sin correr riesgo alguno. De ahí en adelante, las pupilas no se dilatan cuando lo oye y el ritmo respiratorio y cardíaco tampoco se altera. Si se interrumpe la estimulación durante algún tiempo y luego se la aplica de nuevo, el animal vuelve a responder con las reacciones iniciales.

La habituación permite que la gente trabaje sin mayores dificultades en un ambiente ruidoso, por ejemplo. Nos acostumbramos al tictac del reloj de la oficina y al latido de nuestro propio corazón, a los movimientos del estómago y a otras sensaciones corporales. Después del acostumbramiento, es muy raro que esas sensaciones pasen al primer plano de la conciencia, y cuando eso sucede

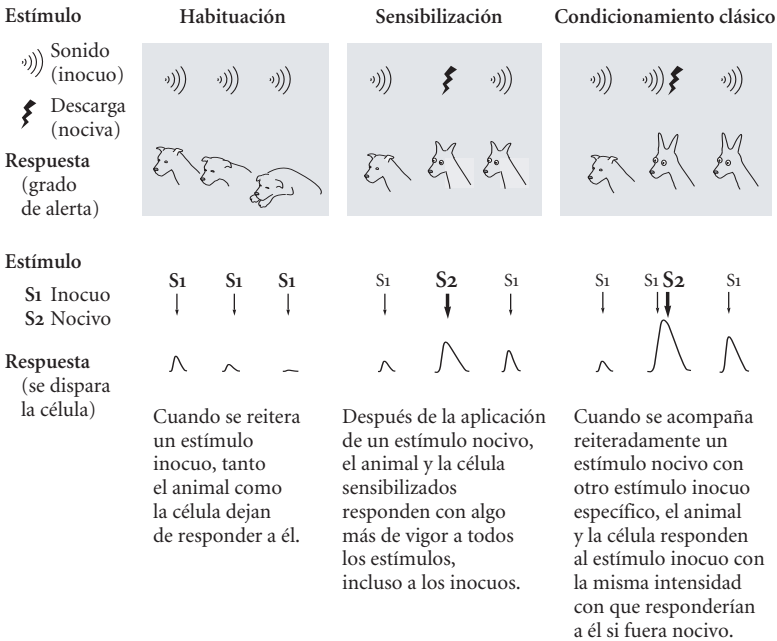


Figura 11.2. Tres tipos de aprendizaje implícito. La habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico se pueden estudiar en animales (parte superior de la figura) y en células nerviosas aisladas (parte inferior de la figura).

se debe a circunstancias especiales. En este sentido, habituarse es aprender a reconocer estímulos reiterados que podemos pasar por alto sin riesgo.

La habituación también elimina las respuestas defensivas inadecuadas o exageradas. Ilustraré este hecho mediante una fábula (pido disculpas a los manes de Esopo):

Había una vez un zorro que nunca había visto una tortuga y se aterró de tal modo al verla por primera vez que poco faltó para que cayera muerto. Cuando la encontró por segunda vez, se alarmó mucho aún, pero no tanto como antes. Cuando la vio por tercera vez, su audacia había crecido tanto que se le acercó y se puso a conversar con ella.

La supresión de respuestas que no cumplen ninguna finalidad útil evita el derroche en el comportamiento. Los animales que aún no han madurado a menudo huyen ante estímulos que no implican amenaza alguna. Una vez que se habitúan a ellos, pueden concentrar su atención sobre estímulos verdaderamente novedosos o sobre los que están vinculados con el placer o con el peligro. Por consiguiente, la habituación es un mecanismo importante para organizar la percepción.

Pero la habituación no se limita a la huida: la frecuencia de las respuestas sexuales también puede disminuir por obra del hábito. Si se le brinda acceso irrestricto a una hembra dispuesta, una rata macho copula con ella seis o siete veces en el curso de una o dos horas; después, parece agotado y permanece inactivo durante treinta minutos o más. Es un caso de habituación, no de fatiga, pues el mismo macho aparentemente agotado reanuda de inmediato el apareamiento si encuentra a su disposición otra hembra.

En razón de su simplicidad para verificar el reconocimiento de objetos familiares, la habituación es uno de los medios más eficaces para estudiar el desarrollo de la percepción visual y la memoria en los bebés. La reacción característica de un bebé ante una imagen nueva se traduce en dilatación de las pupilas y aumento del ritmo cardíaco y respiratorio. Sin embargo, cuando se le muestra reiteradamente la misma imagen, cesa de responder ante ella. De modo que

si se le muestra repetidamente un círculo, el bebé termina por no prestarle atención. Con todo, si luego se le muestra un cuadrado, las pupilas se dilatan de nuevo y otra vez aumenta el ritmo cardíaco y el respiratorio, lo que indica que puede distinguir las dos imágenes.

Armé un modelo del proceso de habituación aplicando un estímulo eléctrico débil a un haz de axones que terminaban en la célula R2 y repitiendo luego el estímulo diez veces. Comprobé que el potencial sináptico generado por la célula en respuesta al estímulo decrecía con las sucesivas repeticiones. Cuando se llegaba el décimo estímulo, la intensidad de la respuesta era de aproximadamente un vigésimo de la intensidad inicial, como ocurre con la respuesta comportamental de un animal, que decrece cuando se le presenta reiteradamente un estímulo inocuo (figura 11.2). Bauticé ese proceso con el nombre de depresión homosináptica: depresión porque la eficacia sináptica había disminuido y homosináptica porque la depresión se producía en la misma vía neural que se había estimulado (en griego, *homo* significa “el mismo/la misma”). Después de interrumpir la estimulación por espacio de diez o quince minutos, la apliqué nuevamente y comprobé que la respuesta celular tenía prácticamente la misma intensidad que al comienzo. A esta última parte del proceso la denominé recuperación de la depresión homosináptica.

La sensibilización es la imagen especular de la habituación. En lugar de aprender a pasar por alto un estímulo, en la sensibilización el animal aprende a tener miedo: después de la aplicación de un estímulo amenazador, la sensibilización le enseña a estar atento a cualquier estímulo y a responder a él más intensamente. Así, inmediatamente después de recibir una descarga eléctrica en una pata, por ejemplo, el animal la encoge con exageración y tiene una reacción de huida cuando oye una campana, un sonido débil, y también cuando se lo toca suavemente.

Como la habituación, la sensibilización es un fenómeno común en los seres humanos. Después de oír un disparo, cualquiera tiene una respuesta exagerada y se sobresalta cuando oye un ruido o siente que le tocan el hombro. Konrad Lorenz reflexiona sobre el valor que tiene para la supervivencia esta forma aprendida de excitación vigilante, incluso en los animales más simples: “Un gusano que acaba

de salvarse de ser comido por un mirlo [...] demuestra sin duda gran prudencia si responde a estímulos similares con un umbral acusadamente más bajo pues, casi con plena seguridad, el pájaro estará en las inmediaciones durante algunos segundos más”.

El modelo de la sensibilización que ideé funcionaba de este modo: apliqué un estímulo débil a la misma vía neural que terminaba en la célula R2 usada en los experimentos previos de habituación. La estimulé una o dos veces para generar un potencial sináptico que me sirviera como medida de referencia con respecto a la capacidad de respuesta de la célula. Luego apliqué una sucesión de cinco estímulos más fuertes (ideados para simular un estímulo desagradable o nocivo) a una vía diferente que también llevaba a R2. Después de recibir los estímulos más fuertes, la respuesta sináptica de la célula a la estimulación en la primera vía aumentó notablemente, lo que indicaba que las conexiones sinápticas en esa vía se habían fortalecido. El incremento de intensidad en la respuesta duraba hasta treinta minutos. Denominé a este proceso *facilitación heterosináptica*: *facilitación* porque la eficacia sináptica había aumentado, y *heterosináptica* porque la respuesta incrementada a la estimulación de los axones de la primera vía se debía a la estimulación intensa de una vía diferente (en griego, *hetero* significa “diferente”) (figura 11.2). La respuesta incrementada en la primera vía dependía exclusivamente de la mayor intensidad del estímulo en la segunda; no tenía relación alguna con el acoplamiento de un estímulo débil y uno fuerte. Así, el proceso experimental simulaba la sensibilización, forma de aprendizaje no asociativa.

Por último, intenté reproducir un condicionamiento clásico de aversión. Esta forma de condicionamiento le enseña al animal a asociar un estímulo desagradable, como puede ser una descarga eléctrica, con otro estímulo que habitualmente no suscita respuesta alguna. El estímulo neutro debe preceder siempre al que suscita aversión, de modo que permita preverlo. Por ejemplo, Pavlov utilizó como estímulo que suscita aversión una descarga eléctrica en la pata del perro. La descarga provocaba una respuesta de temor: hacía que el perro levantara la pata y la retrajera. Después de varios ensayos en los que acopló la descarga con el sonido de una campana—haciéndola sonar primero y aplicando luego la descarga—, Pavlov

descubrió que el perro retiraba la pata siempre que sonaba la campana aunque no se aplicara descarga alguna. Por consiguiente, el condicionamiento clásico de aversión es una forma asociativa de temor aprendido (figura 11.2).

El condicionamiento clásico de aversión se parece a la sensibilización por el hecho de que la actividad de una vía sensorial incrementa la actividad de otra, pero difiere de la sensibilización en dos aspectos. En primer lugar, en el condicionamiento se establece una asociación entre un par de estímulos que se presentan en sucesión muy rápida. En segundo lugar, el condicionamiento clásico incrementa las respuestas defensivas del animal exclusivamente a ese estímulo neural, y no a todos los estímulos en general, como ocurre en la sensibilización.

Por consiguiente, en mis experimentos sobre el condicionamiento clásico de aversión en *Aplysia* acoplé reiteradamente un estímulo débil aplicado a una vía neural con un estímulo fuerte aplicado a otra. El estímulo débil precedía siempre al fuerte y actuaba como una advertencia. Pues bien, el acoplamiento de los dos estímulos produjo un acusado incremento de la respuesta al estímulo débil. Más aun: la respuesta así incrementada era mucho mayor que la respuesta incrementada al estímulo débil en los experimentos de sensibilización (figura 11.2). El incremento adicional comparativo dependía decisivamente del momento en que se aplicaba el estímulo débil, que debía preceder indefectiblemente al fuerte y anunciarlo.

Esos experimentos confirmaron lo que ya sospechaba, a saber, que el perfil de estimulación ideado para simular los que se utilizaban para inducir aprendizaje en los estudios de comportamiento también puede modificar la eficacia sináptica de una neurona en su comunicación con otras. Los experimentos demostraban sin lugar a duda que la eficacia sináptica no es algo fijo: puede alterarse de distintas maneras por obra de diferentes perfiles de actividad. Específicamente, los análogos neurales de la sensibilización y del condicionamiento clásico de aversión reforzaban una conexión sináptica, mientras que el análogo de la habituación la debilitaba.

Por lo tanto, habíamos descubierto con Tauc dos principios importantes. Primero, la eficacia de la comunicación sináptica entre célu-

las nerviosas puede alterarse durante varios minutos aplicando distintos perfiles de estimulación, derivados de protocolos de entrenamiento específicos que se utilizan para estudiar el comportamiento aprendido en los animales. Segundo, y aun más notable, distintos perfiles de estimulación pueden reforzar o debilitar la misma sinapsis. Una vez comprobado esto, nos sentimos autorizados a escribir lo que sigue en un artículo que presentamos al *Journal of Physiology*:

El hecho de que se puedan reforzar durante más de media hora las conexiones entre células nerviosas mediante un protocolo experimental ideado para simular un paradigma de condicionamiento del comportamiento sugiere que ciertas formas simples de almacenamiento de información en el animal intacto pueden descansar también en esos cambios concomitantes de la eficacia sináptica.

Lo que más nos impresionó fue la rapidez con que se alteraba la eficacia sináptica con diferentes perfiles de estímulos. Este hecho sugería que la plasticidad sináptica es una característica intrínseca de la sinapsis química, de su arquitectura molecular. En un sentido más amplio, indicaba que el flujo de información en los diversos circuitos neurales del cerebro podía modificarse mediante el aprendizaje. No sabíamos si la plasticidad sináptica formaba parte del aprendizaje concreto en el animal intacto, en uso pleno de sus facultades de comportamiento, pero valía la pena investigar esa posibilidad.

Aplysia resultó algo mucho más importante que un sistema experimental magnífico; trabajar con el caracol también nos brindaba mucho placer. Lo que había comenzado como un capricho fundamentado en la esperanza de hallar un animal experimental conveniente se iba transformando en una empresa seria. Además, como las células de este animal son muy grandes (la célula R2, en particular, es enorme: tiene 1 milímetro de diámetro y puede verse a simple vista), las exigencias técnicas de los experimentos eran menores que las que imponía el hipocampo.

Por otra parte, hacíamos los experimentos con menos apremio. Como la inserción de un diminuto electrodo en una célula tan enorme

no causa prácticamente ningún daño, podíamos registrar los impulsos eléctricos de R2 durante cinco o diez horas sin demasiado esfuerzo. Podíamos salir a comer y, al volver, encontrábamos que la célula gozaba de plena salud, como si nos esperara para retomar el experimento en el lugar en que lo habíamos dejado. Era mucho mejor que pasarse noches enteras, como lo habíamos hecho con Alden, para obtener cada tanto un registro de diez o treinta minutos de las células piramidales. Se podía terminar un experimento con *Aplysia* en seis u ocho horas, de modo que el trabajo se convirtió en algo muy placentero.

Así iban las cosas cuando, después de toda una temporada con *Aplysia*, recordé algo que me había contado Bernard Katz sobre el gran fisiólogo A. V. Hill, que había sido su maestro en el University College de Londres. Cuando visitó por primera vez los Estados Unidos, en 1924, poco después de recibir el Premio Nobel a la edad de 36 años por sus estudios sobre el mecanismo de la contracción muscular, Hill dictó una conferencia sobre ese tema. Finalizada la exposición, se levantó un caballero de edad y le preguntó cuál era la utilidad práctica de sus investigaciones.

Hill reflexionó unos instantes, sopesando si debía o no hacer una lista de los enormes beneficios para la humanidad que han acarreado algunos experimentos emprendidos por pura curiosidad intelectual. En lugar de hacerlo, se volvió hacia el hombre que lo interpelaba y le dijo sonriendo: “A decir verdad, no hacemos estas investigaciones porque sean útiles; las hacemos porque nos divierten mucho”.

Desde el punto de vista personal, esos estudios eran fundamentales para mí, para adquirir confianza como investigador independiente. Cuando llegué a París y empecé a hablar del aprendizaje y sus análogos, el resto de los investigadores ya doctorados me miraron con escepticismo. En 1962, hablar con la mayoría de los neurobiólogos celulares sobre el aprendizaje era predicar en el vacío. Sin embargo, cuando ya estaba por irme de Francia, el tenor de las conversaciones en el laboratorio había cambiado.

Sentía también que estaba desarrollando un estilo propio para hacer ciencia. A pesar de que todavía me sentía muy mal preparado en algunos temas, había demostrado audacia en mis enfoques y había hecho experimentos que me parecían interesantes y significativos.

Sin tener plena conciencia de ello, había hallado una voz propia, como un escritor que ha escrito ya algunos cuentos dignos. Así, logré confianza en mí mismo, sensación que habría de ser de provecho para mi carrera científica. Después de la estadía en el laboratorio de Tauc, nunca más tuve temor de quedarme sin ideas. Desde luego, hubo momentos de decepción, ocasiones en que me sentí abatido y agotado, pero nunca perdí la convicción de que, leyendo obras de colegas, yendo al laboratorio para recoger los datos tal como se acumulaban día tras día y discutiéndolos con mis alumnos y compañeros, se me ocurriría cómo seguir. Luego nos poníamos a comentar lo que se me había ocurrido una y otra vez. Cuando abordaba un problema nuevo, me sumergía en la bibliografía existente sobre el tema.

Como había sucedido cuando me decidí por *Aplysia*, aprendí a confiar en mis instintos. En ciencias, el hecho de madurar abarca muchos elementos diversos pero, para mí, una cuestión decisiva fue el desarrollo del gusto, como ocurre con el arte, la música, la cocina o los vinos. Uno debe aprender a distinguir los problemas importantes. Sentía que mi gusto se iba desarrollando y que iba aprendiendo a discriminar lo interesante de lo que no lo era. También aprendía a saber qué era posible hacer y qué no.

Además del placer científico, los catorce meses que pasamos en Francia fueron una experiencia que nos cambió totalmente la vida. Como París nos gustaba tanto y era tan fácil trabajar con *Aplysia*, por primera vez en diez años dejé de trabajar los fines de semana y volvía a casa todos los días a las siete. Dedicábamos el tiempo libre a pasear por París y sus alrededores. Empezamos a recorrer museos y galerías de arte de manera sistemática y, con grandes esfuerzos, compramos nuestras primeras obras de arte. Una de ellas era un magnífico autorretrato de Claude Weisbuch, pintor alsaciano galardonado hacía poco con el título de mejor pintor del año. En sus obras usaba pinceladas rápidas y nerviosas que recordaban a Kokoschka. También compramos un óleo de Akira Tanaka, tierna escena de la Virgen y el Niño. Pero nuestra inversión más grande fue un hermoso grabado de Picasso, en el que aparecía el artista y sus modelos, que llevaba el número 82 en la célebre *Suite Vollard*, publicada en 1934. En ese maravilloso grabado, cada una de las cuatro

mujeres está pintada con un estilo diferente. Denise pensaba que podía identificar a tres de las modelos, que habían sido muy importantes para Picasso cuando era joven: Olga Koklova, Sarah Murphy y Marie-Thérèse Walter. Todavía disfrutamos contemplando esas tres bellísimas obras.

Las especies francesas de *Aplysia* que utilizaba Ladislav Tauc en sus trabajos provenían del Océano Atlántico. El sistema de provisión de los caracoles no era demasiado fiable, de modo que se hacía difícil conseguirlos en París. Por consiguiente, pasamos todo el otoño de 1962 y 1963 en Arcachon, hermoso pueblito que no estaba lejos de Burdeos. Realicé la mayor parte de los experimentos en Arcachon y luego analicé los datos en París, donde también hice algunos otros experimentos con caracoles de tierra.

Como si los meses pasados en Arcachon no fueran suficientes, Tauc –como todos los demás miembros del laboratorio y todos los franceses– pensaba que las vacaciones de agosto eran sagradas. Adoptamos esa creencia y alquilamos una casa en el Mediterráneo, en la ciudad italiana Marina di Pietra Santa, distante una hora y media de viaje de Florencia. Íbamos a Florencia tres o cuatro veces por semana. Mientras estuvimos en Francia, dedicamos los feriados y las vacaciones para viajar por todas partes. Fuimos a Versalles, muy cerca de París, y también a Cahors, en pleno Mediodía, para visitar el convento donde estuvo escondida Denise durante la guerra.

Allí pudimos conversar con una monja que se acordaba de ella y nos mostró fotos del dormitorio, con diez catres a cada lado. También tenía una fotografía de Denise con las compañeras de clase. La monja nos contó que en la misma época había en el convento otra niña judía, pero que ninguna de las dos se había enterado entonces de la existencia de la otra. Para protegerlas, no se le dijo a ninguna alumna que entre ellas había niñas judías. Cuando llegaron al convento, la Madre Superiora las llamó por separado y les mostró por dónde podían escapar: un pasadizo bajo tierra que podían utilizar si la Gestapo irrumpía en el convento buscando estudiantes judías.

A unos treinta kilómetros de Cahors, en una pequeña aldea de doscientos habitantes, vivían el panadero Alfred Aymard y su mujer, que escondieron al hermano de Denise. Sin duda, ése fue uno de los días más memorables de nuestra estadía en Francia. Aymard

era comunista y no había dado albergue al hermano de Denise porque le gustaran los judíos sino porque odiaba a los nazis. En pocos meses, le cobró enorme afecto a Jean-Claude y fue muy difícil para él separarse del niño al terminar la guerra. Los Bystryn se hicieron cargo del dolor que sentía Aymard y en los años posteriores a la guerra pasaban parte del verano con él y con su familia.

Cuando los visitamos, Aymard quiso que nos quedáramos a dormir. No hacía mucho, había sufrido un derrame cerebral que le paralizó parcialmente el lado derecho del cuerpo y lo hacía hablar con dificultad, pero de todas maneras se mostró muy animado y generoso. Acondicionó para nosotros su propio dormitorio y tendió una extensión eléctrica para que tuviéramos mejor iluminación. Le dijimos que no se molestaran y se quedaran en su cuarto, pero él respondió que los invitados debían dormir en la mejor habitación y ellos dos en la cocina. Mientras comíamos, tratamos de devolver tanta gentileza contándole mil anécdotas de Jean-Claude, a quien Aymard, después de diecisiete años, seguía extrañando.

Hubo otro viaje que jamás olvidaremos. Nos quedamos a pasar la noche en Carcasona, ciudad medieval amurallada del sur de Francia. Llegamos tarde, casi de noche, y no fue fácil hallar alojamiento. Por fin, encontramos lugar en un hotel pequeño, pero el cuarto que nos dieron tenía una única cama, bastante grande. Pusimos a Paul en el centro, nos cambiamos, y nos acostamos a dormir uno a cada lado del niño. Acostumbrado como estaba a dormir solo, Paul se sublevó de inmediato y se puso a gritar. Intentamos calmarlo infructuosamente hasta que, por fin, bajamos de la cama y se la cedimos en exclusividad. Al principio, nos sentimos aliviados por la tranquilidad que conseguimos tendidos en el piso, pero al cabo de diez minutos nos dimos cuenta de que no podríamos dormir en esas condiciones. De modo que cambiamos nuestra actitud de padres tolerantes por la disciplina. Volvimos a la cama y nos negamos rotundamente a dejarla. A poco rato, todo estaba en calma de nuevo y los tres dormimos como benditos.

Estando en Francia, podía ver a mi hermano con más frecuencia. Cuando llegamos a Nueva York en 1939, Lewis tenía catorce años y había sido una especie de estrella durante los años escolares. Sin embargo, pese a su vocación académica, sintió que debía ayudar eco-

nómicamente a la familia porque los ingresos de mi padre eran magros y la Gran Depresión no había terminado todavía. Así, en lugar de optar por una escuela que le diera una formación conveniente para estudios posteriores, se inscribió en la Escuela de Artes y Oficios de Nueva York y aprendió el oficio de tipógrafo, tarea que disfrutaba porque amaba los libros. Durante los años que pasó en esa institución y los primeros dos transcurridos en el Brooklyn College, estudiaba y simultáneamente trabajaba en una imprenta. Ganaba así algún dinero para la familia y aún le quedaba algo para alimentar su adicción a la ópera wagneriana, para la que compraba entradas de pie. A los 19 años lo llamaron a las filas del ejército y lo enviaron a Europa, donde fue herido en la batalla de las Ardenas, última ofensiva alemana para evitar el avance de las tropas norteamericanas.

Le dieron la baja con honras militares y pasó a formar parte de la reserva con el grado de teniente. Todos los soldados que habían prestado servicios tenían derecho a la ayuda prevista en la Ley para Veteranos del Ejército de 1944, que les permitía cursar estudios universitarios* gratuitamente. Lewis volvió al Brooklyn College e realizó estudios de ingeniería y literatura alemana. Poco después de recibirse, se casó con Elise Wilker, emigrada vienesa que había conocido en la universidad, e ingresó a la Universidad Brown para hacer un posgrado en literatura alemana. En 1952, comenzó a escribir una tesis doctoral sobre lingüística y alto alemán medio.** Cuando se hallaba en plena redacción, la guerra de Corea aún no había terminado y le ofrecieron un cargo en la embajada de los Estados Unidos en París. Aceptó. En 1953 viajó con su mujer a Nueva York para visitar a toda la familia antes de embarcarse rumbo a Europa. Una de esas noches, mientras estaban comiendo, un ladrón rompió la cerradura de su auto y les robó todo, incluso los apuntes y los borradores de la tesis doctoral. Al principio, Lewis intentó reconstruirla pero nunca consiguió superar ese revés para su carrera.

* El autor se refiere a cursar el “college”, es decir, los primeros años de estudios universitarios, aprobados los cuales se recibe el título de “bachelor”. [N. de la T.]

** Alto alemán medio (*Mittelhochdeutsch*) es el término que se aplica al alemán hablado entre 1050 y 1350 aproximadamente, en contraposición al antiguo alto alemán (*Althochdeutsch*) y al alto alemán moderno (*Neuhochdeutsch*). [N. de la T.]

Terminadas sus funciones en la embajada, Lewis aceptó otro cargo en Francia, en calidad de veedor civil de una base aérea militar norteamericana en Bar-le-Duc. Tanto le agradó la vida en Francia con su creciente familia de cinco hijos, que abandonó totalmente sus proyectos académicos. Decidió quedarse en Francia y con el tiempo llegó a ser un verdadero *connoisseur* de vinos y quesos.

El hijo menor de Lewis y Elise, Billy, nació en 1961. Pocas semanas después, el bebé tuvo una infección que le causó una fiebre muy alta y alarmó enormemente a su madre. Algún tiempo antes, tanto ella como Lewis se habían hecho amigos del capellán bautista de la base militar, cuyas palabras sobre el cristianismo aguijonearon las inquietudes religiosas de Elise. Ante la enfermedad de su hijo hizo la promesa de que si Billy se salvaba se convertiría al cristianismo. El niño superó la enfermedad y Elise se convirtió.

Cuando Lewis llamó por teléfono para contarnos la conversión de su mujer, mi madre no pudo entender que la decisión de Elise respondiera a una búsqueda religiosa profunda y se sintió muy molesta. Sus objeciones no tenían que ver con el rechazo a una nuera que no fuera judía: tanto Lewis como yo habíamos mantenido relaciones con mujeres que no eran judías y mi madre estaba preparada para aceptar que alguno de nosotros se casara con una gentil. Pero la conversión de Elise tenía para ella otro significado, porque Elise era judía. Había nacido en Viena, había visto lo que era el antisemitismo, había sobrevivido y ahora... abandonaba el judaísmo. ¿Para qué habían luchado los judíos por sobrevivir —decía mamá— si no era para custodiar nuestra herencia cultural? Para ella, la esencia del judaísmo no radicaba en la concepción de Dios sino en lo que ella consideraba los valores sociales y culturales del judaísmo. Le era imposible dejar de comparar la actitud de Elise con la que había tenido la madre de Denise, quien sacrificó su paz espiritual y arriesgó la vida de su hija para conservar el patrimonio cultural e histórico judío.

Aunque nos llevábamos bien, Elise jamás me había mencionado su deseo de convertirse ni su búsqueda de valores espirituales más profundos. Por mi parte, no podía comprender lo que había sucedido y temía que la conversión fuera el reflejo de una crisis psicológica debida al nacimiento de Billy, quizás una depresión posparto. Como no pudo convencer a Elise por teléfono, mamá viajó a Bar-

le-Duc y pasó dos semanas allí, pero no pudo modificar la decisión de su nuera.

Durante nuestra estadía en París, fuimos los tres a Bar-le-Duc varias veces. Elise, Lewis y sus hijos también nos visitaron en París, y así pudimos conversar sin apuro sobre la fe que Elise había abrazado, hasta que, poco a poco, advertí que ella buscaba una creencia más profunda. Para consternación de mi madre y asombro mío, Elise también convirtió a sus cinco hijos. Lewis no lo hizo, pero no intervino.

Llegado el año 1965, Lewis y Elise querían que sus hijos se criaran en los Estados Unidos, de modo que él consiguió el traslado a una base de la fuerza aérea en Tobyhanna, Pennsylvania. Dos años después tomó un cargo administrativo en la secretaría de salud de la ciudad de Nueva York. Durante la semana, vivía en Nueva York con mis padres y pasaba los fines de semana en Tobyhanna. Entretanto, Elise se hizo metodista. Unos diez años después se hizo presbiteriana y finalmente se convirtió al catolicismo, tal como yo le había augurado en broma alguna vez.

Vista a la distancia, esta sucesión de conversiones sugiere una búsqueda de una estructura cada vez más grande y más segura por parte de una persona muy asustada que esperaba que el cristianismo contuviera sus temores. De todos modos, los temores de Elise, si es que existían, no eran evidentes para mí. Me asombraron sus sucesivas conversiones y me sentí molesto por el hecho de que convirtiera a sus hijos. Así y todo, yo había ido a la *yeshivá* y tenía una vaga noción de lo que una convicción religiosa profunda puede significar.

Además, sabía demasiado bien que a todos nos acosan nuestros problemas, nuestra historia, nuestros demonios personales, y que esas experiencias y esos temores tienen enorme influencia sobre nuestros actos. Durante el período que vivimos en Francia —en mi caso la primera estadía prolongada en Europa desde nuestra huida en 1939—, tomé plena conciencia de los demonios que me acosaban. Aun cuando fue una época muy productiva en la investigación y disfruté de experiencias culturales muy placenteras, por momentos me sentía muy aislado y solo. La sociedad francesa y los ámbitos científicos del país son muy jerárquicos, y yo era un científico relativamente desconocido que ocupaba uno de los últimos peldaños de la escala de prestigio.

El año anterior a mi viaje a París, logré organizar una serie de seminarios que habría de dictar Tauc en Boston. Se alojó en nuestra casa y le dimos una cena de bienvenida. Sin embargo, cuando yo estuve por fin en Francia, las jerarquías se hicieron sentir. Ni Tauc ni ningún otro de los miembros del instituto con puestos de responsabilidad invitó a ninguno de los investigadores que estábamos haciendo nuestro trabajo posdoctoral; ninguno tuvo relación social con nosotros. Además, percibí cierto grado de antisemitismo —en especial, entre el personal técnico del laboratorio, los técnicos y las secretarías— que no había sentido desde que dejé Viena. La incomodidad comenzó cuando le comenté a Claude Ray, técnico de Tauc, que yo era judío. Me miró incrédulo y me dijo que no lo parecía. Cuando se lo confirmé, me preguntó si formaba parte de la conspiración internacional judía para dominar el mundo. Cuando le comenté a Tauc tan insólita conversación, me respondió que buena parte de la clase trabajadora francesa tenía esas ideas sobre los judíos. Esa experiencia me hizo pensar si Elise no habría tenido que vérselas con esas formas de antisemitismo durante los años que pasó fuera de los Estados Unidos, y si ese demonio no habría contribuido a su conversión.

En 1969 le diagnosticaron a Lewis cáncer de hígado y aparentemente le extirparon el tumor sin dejar rastros. Sin embargo, doce años después el cáncer volvió a aparecer sin manifestaciones previas y segó la vida de Lewis a la edad de 57 años. Como tal vez era de esperar, después de su muerte mi relación con Elise y sus hijos fue decayendo. Seguimos viéndonos, pero ahora los períodos entre un encuentro y otro se miden en años en lugar de semanas o meses.

Hasta el día de hoy, el recuerdo de mi hermano ha sido una influencia poderosa sobre mi vida. En buena medida, a él le debo mi interés por Bach, Mozart, Beethoven y la música clásica en general, mi amor por Wagner y la ópera, y la pasión por aprender cosas nuevas. En una etapa posterior de mi vida, a medida que empezaba a refinar mi paladar, llegué a darme cuenta de que incluso ahí, en el gusto por la buena comida y los buenos vinos, el ejemplo de Lewis había dado sus frutos.

En octubre de 1963, poco antes de mi regreso a los Estados Unidos, escuché por radio junto con Tauc que Hodgkin, Huxley y Eccles

habían recibido el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus investigaciones sobre las señales del sistema nervioso. La noticia nos estremeció. Sentimos que el campo de nuestras investigaciones había recibido un reconocimiento importante y que se había honrado a sus mejores representantes. No pude evitar comentarle a Tauc que, a mi juicio, el problema del aprendizaje tenía tanta importancia y estaba aún tan inexplorado que cualquiera que lo resolviese se haría acreedor del Premio Nobel.

12

Un centro para el estudio de la neurobiología y el comportamiento

Después de la fructífera estadía en el laboratorio de Tauc, en noviembre de 1963 me reincorporé al Centro de Salud Mental de Massachusetts en calidad de instructor, la categoría más baja de la carrera docente. Supervisaba a los residentes de psicoterapia, pues en el país de los ciegos el tuerto es rey: los residentes acudían a mi despacho y comentaban conmigo las diversas sesiones terapéuticas que habían tenido con un paciente, y yo trataba de darles algún consejo útil.

Tres años antes, cuando ingresé al centro para comenzar mi residencia en psiquiatría, me fue concedida una suerte de dádiva inesperada. Stephen Kuffler, cuyo pensamiento había tenido tanta influencia sobre el mío, acababa de dejar la Universidad Johns Hopkins con el encargo de organizar una carrera de neurofisiología dentro del departamento de farmacología de la Facultad de Medicina de Harvard. Llevó consigo como docentes a varios científicos de dotes excepcionales que habían hecho su trabajo posdoctoral en su laboratorio: David Hubel, Torsten Wiesel, Edwin Furshpan y David Potter. Así, con un solo acto, consiguió formar el primer grupo de especialistas en neurociencia de todo el país. Científico experimental de primera línea como ya era, luego de armar ese grupo fue reconocido por todos como maestro de la neurociencia norteamericana.

A mi regreso de París, mi relación con Kuffler se estrechó. Le gustaba el trabajo desarrollado con *Aplysia* y me brindó mucho apoyo. Hasta su muerte, ocurrida en 1980, fue para mí un sólido amigo y un consejero de enorme generosidad. Se interesaba profundamente por la gente que lo rodeaba, por su carrera y por su fami-

lia. Años después de mi egreso de Harvard, llamaba sorpresivamente un fin de semana para comentar algún artículo mío que le parecía interesante o, simplemente, para saber cómo estábamos. Me envié un ejemplar del libro que había escrito en colaboración con John Nicholls, *From neuron to brain*, con la siguiente dedicatoria: “Para Paul y Minouche” (que entonces tenían quince y once años, respectivamente).

Durante los dos años que pasé como docente en la Facultad de Medicina de Harvard, recibí tres ofertas que habrían de tener enorme influencia en mi carrera. En primer lugar, cuando 36 años, me ofrecieron la jefatura del departamento de psiquiatría del Hospital Beth Israel de Boston. La psiquiatra que había ejercido esas funciones hasta ese momento, Grete Bibring, era una psicoanalista de prestigio, ex colega de Marianne y Ernst Kris en Viena. Pocos años antes, semejante ofrecimiento habría colmado mis aspiraciones. Sin embargo, en 1965 mi rumbo había cambiado y decidí rechazar el cargo, con el apoyo de Denise que ella expresó con sencillez: “¿Qué? ¿Comprometer tu carrera científica tratando de conciliar la investigación básica con la práctica clínica y las responsabilidades administrativas?”

En segundo lugar, tome una decisión más fundamental aun y resolví no dedicarme al psicoanálisis sino a la investigación biológica. Advertí que no podía conciliar la investigación básica con la clínica psicoanalítica, como había soñado. Uno de los problemas de la psiquiatría académica que he comprobado una y otra vez es que los médicos jóvenes abarcan mucho más de lo que pueden hacer bien, problema que se agrava con el tiempo. Decidí que no podía y no quería hacer lo mismo.

Por último, resolví dejar Harvard y todo el ambiente clínico que allí había por un puesto en el departamento de ciencias básicas de la institución en la que había estudiado: la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Allí tendría que formar un pequeño grupo de investigación dentro del departamento de fisiología, consagrado específicamente a la neurobiología del comportamiento.

Harvard –lugar en el que cursé los dos años del *college* y dos años de residencia y en el que ahora formaba parte del cuerpo docente–

era una institución espléndida. Además, Boston es un lugar ideal para vivir y criar a los hijos. Por otra parte, la universidad es excelente en la mayoría de los campos del saber: no era fácil dejar un ambiente intelectual tan efervescente. Sin embargo, lo hice. Nos mudamos a Nueva York en diciembre de 1965, pocos meses después del nacimiento de nuestra hija, Minouche.

En esa época en que rumiaba todas estas decisiones, estaba por terminar mi análisis, iniciado en Boston, de gran ayuda en ese período tan difícil y tenso porque me permitió descartar temas secundarios y dedicar toda mi atención a las cuestiones fundamentales implícitas en las distintas opciones que se me presentaban. Debo decir que mi analista me brindó un gran apoyo y sugirió incluso que no descartara la posibilidad de una práctica clínica reducida y especializada, dedicada a pacientes con determinadas patologías a los que podría ver una vez por semana. Pero pronto comprendió que yo tenía una sola cosa en mente y que no podría llevar adelante una doble carrera.

A menudo me preguntan si el análisis fue una ayuda para mí. No tengo la menor duda al respecto: me permitió contemplar de otra manera mis propias acciones y las de los demás y, de hecho, hizo de mí un padre mejor y un ser humano más enérgico y más sutil a la vez. Con el psicoanálisis comencé a comprender algunas motivaciones inconscientes de mis acciones, de las que antes no tenía noticia.

Ahora bien, ¿por qué abandonar la práctica clínica? Si me hubiera quedado en Boston, tal vez habría seguido el consejo de mi analista y me habría iniciado en la práctica clínica. En 1965, no habría sido difícil para mí emprender ese rumbo. Pero en Nueva York, donde pocos médicos conocían mis antecedentes clínicos como para derivarme pacientes, todo me habría resultado muy difícil. Además, cada uno tiene que conocerse, y yo rindo mucho más cuando me dedico a una sola cosa. Sabía que en esa etapa de mi carrera sólo podía dedicarme a estudiar el comportamiento de *Aplysia*.

Puesto que tomar el cargo en el NYU implicaba vivir en Nueva York, tenía tres ventajas que con el tiempo resultaron decisivas para mí. En primer lugar, viviríamos más cerca de mis padres y de la madre de Denise, ya entrados en años y con problemas de salud que, en

alguna medida, requerían nuestra presencia. También pensamos que para los niños sería maravilloso estar cerca de los abuelos. En segundo lugar, cuando estuvimos en París habíamos pasado fines de semana enteros recorriendo galerías de arte y museos. Ya en Boston, comenzamos a coleccionar obras de expresionistas alemanes y austríacos, pasión que habría de crecer con el tiempo. A mediados de la década de 1960, había en Boston muy pocas galerías de arte, mientras que Nueva York era el centro mismo del mundo artístico. Además, mientras estudiaba medicina me dejé ganar por la pasión de Lewis y me enamoré del Metropolitan: el regreso a Nueva York nos permitió a los dos disfrutar de esos nuevos intereses.

Por otra parte, el cargo en NYU me dio la oportunidad inapreciable de trabajar de nuevo con Alden Spencer. Después de su trabajo en el NIH, Alden había aceptado un puesto de profesor adjunto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Oregon, cargo con el que no se sintió muy contento porque la enseñanza le llevaba tanto tiempo que le impedía investigar. Yo mismo había intentado ayudarlo tratando de conseguirle algún trabajo en Harvard, pero no tuve éxito. Ahora, la oferta de la NYU me permitía incorporarlo al grupo como investigador independiente en neurofisiología. Alden aceptó el cargo y se trasladó a Nueva York.

La ciudad le encantó, pues le permitía dar rienda suelta al amor que él y su mujer tenían por la música. Poco después de mudarse, Diane comenzó a estudiar el clavicémbalo con Igor Kipnis, notable clavecinista que también había sido compañero mío en Harvard. Alden ocupó el laboratorio situado junto al mío. Aunque no colaboramos concretamente en los experimentos (pues Alden trabajaba con gatos y yo con *Aplysia*), hasta su prematura muerte siete años más tarde conversamos todos los días sobre la neurobiología del comportamiento y sobre mil cosas más. Ninguna otra persona influyó tanto sobre mi pensamiento acerca de la ciencia.

Antes de que pasara un año, se incorporó al equipo James H. Schwartz (figura 12.1), bioquímico contratado por la Facultad de Medicina independientemente de Alden y de mí. Con Jimmy habíamos compartido la vivienda y nos habíamos hecho amigos durante los cursos de verano de Harvard, en 1951. Después, volví a encontrarlo en la Facultad de Medicina de NYU, donde él él estaba dos cur-



Figura 12.1. James Schwartz (nacido en 1932), a quien conocí en el verano de 1951, obtuvo el título de médico en la Universidad de Nueva York y se doctoró en bioquímica en la Universidad Rockefeller. Fue uno de los primeros que estudiaron la bioquímica de *Aplysia* e hizo aportes de gran importancia sobre los fundamentos moleculares del aprendizaje y la memoria. (Colección privada de Eric Kandel.)

sos después del mío. Sin embargo, no nos habíamos visto desde que yo dejé la facultad en 1956.

Después de recibirse de médico, Jimmy hizo el doctorado en la Universidad Rockefeller, donde estudió los mecanismos enzimáticos y la química de las bacterias. Cuando volvimos a encontrarnos, en la primavera de 1966, ya tenía reputación de ser un joven de singular talento científico. Cuando hablamos acerca de nuestros proyectos, me comentó que pensaba dejar el estudio de las bacterias y dedicarse al cerebro. Como las células nerviosas de *Aplysia* son tan grandes y tan fácilmente identificables, parecían muy convenientes para el estudio de la identidad bioquímica, es decir, de las diferencias que individualizan a las células en escala molecular. Jimmy empezó a estudiar los transmisores químicos específicos que utilizan las distintas células de *Aplysia* para transmitir señales. Él, Alden y yo formábamos el núcleo de la nueva División de Neurobiología y Comportamiento que yo acababa de fundar en NYU.

La influencia del grupo de Stephen Kuffler en Harvard sobre el nuestro fue muy grande, no sólo por lo que ese equipo había hecho sino también por lo que no estaba haciendo. Kuffler había formado el primer departamento de neurobiología que reunió los estudios electrofisiológicos del sistema nervioso con la bioquímica y la biología celular. Fue un avance extraordinario y sumamente interesante que tuvo enorme influencia y se convirtió en un modelo para la neu-

rociencia moderna. Se estudiaban allí células aisladas y sinapsis aisladas. Kuffler compartía la opinión de muchos colegas excelentes de que el ignoto territorio que se extendía entre la biología celular de las neuronas y el comportamiento era demasiado vasto como para que pudiéramos explorarlo en un período razonable de tiempo (como el de la vida humana). Como consecuencia, no se incorporó en aquellos días al grupo de Harvard ninguna persona especializada en el estudio del comportamiento o el aprendizaje.

De tanto en tanto, con una o dos copas de más, Steve hablaba sin embozo de las funciones superiores del cerebro, del aprendizaje y de la memoria, pero cuando estaba sobrio decía que eran procesos demasiado complejos para abordarlos a escala celular con las herramientas de ese entonces. Además, creía —sin motivo alguno, me parece— que no sabía demasiado sobre el comportamiento y no se sentía cómodo estudiándolo.

Sobre este punto en particular, las opiniones de Alden, de Jimmy y las mías eran diferentes. No nos asustaba lo que no sabíamos y el carácter ignoto del territorio que debíamos explorar nos parecía un atractivo más, así como la importancia de los problemas que implicaba. Por consiguiente, propusimos que una nueva división de NYU se dedicara a estudiar cómo surge el comportamiento en el sistema nervioso y cómo se modifica con el aprendizaje. Queríamos aplicar la neurobiología celular al estudio del comportamiento simple.

En 1967, Alden y yo anunciamos públicamente el rumbo que habíamos emprendido en una reseña titulada “Cellular Neurophysiological Approaches in the Study of Learning” [Enfoques neurofisiológicos celulares para el estudio del aprendizaje]. Señalábamos allí la importancia de averiguar qué sucede concretamente en el nivel de la sinapsis cuando el comportamiento se modifica por obra del aprendizaje. También decíamos que el paso siguiente debía consistir en ir más allá de los análogos del aprendizaje y vincular los cambios sinápticos producidos en las neuronas y sus conexiones con ejemplos concretos de aprendizaje y de memoria. Esbozábamos un enfoque sistemático de estas cuestiones y analizábamos los puntos fuertes y las debilidades de una diversidad de sistemas simples que se prestaban al estudio que proponíamos: caracoles, gusanos, insectos, peces y otros vertebrados simples. Cada uno de esos animales tenía com-

portamientos que, en principio, debían modificarse con el aprendizaje, aun cuando esta posibilidad no se hubiera demostrado todavía en *Aplysia*. Por otra parte, cuando se delinearan los circuitos neurales correspondientes a esos comportamientos, también sería evidente dónde se producen los cambios inducidos por el aprendizaje. En consecuencia, estaríamos en condiciones de analizar la naturaleza de tales cambios.

En la época en que escribimos esa reseña, yo estaba mudándome de Harvard a NYU y, al mismo tiempo, dejaba el estudio neurobiológico de la plasticidad sináptica para abordar la neurobiología celular del comportamiento y el aprendizaje.

Los efectos de esa reseña—tal vez la monografía más influyente de todas las que he escrito—continúan hasta el día de hoy. Sirvió de inspiración para que muchos investigadores adoptaran un enfoque reduccionista sobre el estudio del aprendizaje y la memoria. En todos los laboratorios pulularon los sistemas experimentales simples: la sanguijuela, el caracol de tierra *Limax*, los caracoles marinos *Tritonia* y *Hermisenda*, la abeja, la cucaracha, la langosta de río y la de mar. Todos esos estudios descansaban sobre una idea formulada originalmente por etólogos que estudiaban el comportamiento animal en su hábitat natural: que el aprendizaje se conserva a lo largo de la evolución porque es fundamental para la supervivencia. Todos los animales tienen que aprender a distinguir las presas de los predadores, el alimento nutritivo del tóxico, los lugares aptos y seguros para descansar de los que están atestados y son peligrosos.

El efecto de nuestras ideas se extendió hasta la neurobiología de los vertebrados. Per Andersen, en cuyo laboratorio se inició en 1973 el estudio moderno de la plasticidad sináptica en el cerebro de los mamíferos, escribió lo siguiente: “¿Acaso esas ideas tuvieron influencia sobre los científicos que trabajaban en ese campo antes de 1973? Para mí, la respuesta es evidente”.

La reseña que publicamos Alden y yo convenció del valor de los sistemas simples a David Cohen, afable rival que luego se transformó en colega y llegó a ser vicepresidente de Columbia para las orientaciones de artes y ciencias. Como se dedicaba a los vertebrados, Cohen eligió la paloma, animal experimental predilecto de Skinner. Sin embargo, Skinner no había investigado el cerebro y Cohen centró su

atención sobre los cambios del ritmo cardíaco controlados por el cerebro por obra de la sensibilización y el condicionamiento clásico.

También bajo la influencia de nuestra reseña, Joseph LeDoux modificó el protocolo de Cohen para el condicionamiento clásico y lo aplicó a la rata. Obtuvo así el mejor sistema experimental para estudiar los mecanismos celulares del temor aprendido en los mamíferos. El eje de las investigaciones de LeDoux fue la amígdala, estructura profunda ubicada por debajo del córtex y que se especializa en la detección del temor. Años después, cuando ya era posible generar ratones genéticamente modificados, yo mismo estudié la amígdala e, influido por los trabajos de LeDoux, extendí lo descubierto en *Aplysia* sobre la biología molecular del temor aprendido al temor aprendido en los ratones.

13

El aprendizaje incluso puede modificar comportamientos simples

Cuando llegué a NYU en diciembre de 1965, sabía ya que era el momento de dar un paso decisivo. En el laboratorio de Tauc había comprobado que, en respuesta a diferentes perfiles de estimulación inspirados en los correspondientes al aprendizaje pavloviano, una sinapsis puede experimentar cambios de largo plazo y que esos cambios afectan la eficacia de la transmisión entre dos células nerviosas de un ganglio aislado. Sin embargo, esa situación era artificial. No contaba con ninguna evidencia directa de que el aprendizaje real en el animal intacto y vivo produjera modificaciones de la eficacia sináptica. Era necesario dejar los modelos de aprendizaje en células individuales de un ganglio aislado y estudiar ejemplos de aprendizaje y memorización en el circuito de comportamiento del animal intacto.

Por consiguiente, me planteé dos metas para los próximos años de investigación. Primera meta: elaborar un catálogo pormenorizado del repertorio de comportamientos de *Aplysia* y determinar cuáles podían modificarse con el aprendizaje. Segunda meta: elegir un comportamiento que pudiera modificarse con el aprendizaje y usarlo para estudiar cómo se produce el aprendizaje mismo y cómo se almacenan los recuerdos en el circuitado neural del comportamiento. Ya en Harvard tenía en mente este programa, de manera que me puse a buscar un profesional ya doctorado que tuviera interés en el aprendizaje de los invertebrados.

Tuve la suerte de dar con Irving Kupfermann y contratarlo. Era una persona peculiar, un especialista en comportamiento formado en la Universidad de Chicago con grandes dotes para la investiga-

ción. Vino a trabajar conmigo a Boston unos meses antes de que me fuera de Harvard y luego también se trasladó a la Universidad de Nueva York. Era un individuo alto y muy delgado, algo excéntrico, una verdadera rata de biblioteca que usaba gruesos anteojos y estaba prácticamente calvo pese a su juventud. Algún tiempo después, uno de sus alumnos lo describió en estos términos: “un cerebro enorme en el extremo de una larga varilla delgada”. Tenía alergia a los roedores y a los gatos, de modo que eligió para su tesis un pequeño invertebrado terrestre, el bicho bolita.* Resultó ser un estudioso del comportamiento muy bien informado y creativo, sumamente ingenioso para idear experimentos.

Nos pusimos a estudiar *Aplysia* buscando un comportamiento que pudiera utilizarse para investigar el aprendizaje. Llegamos a conocer al dedillo casi todas las características de su comportamiento alimentario, el perfil de su actividad locomotriz diaria (figura 13.1), de la expulsión de tinta y de la postura de huevos. Quedamos fascinados por su comportamiento sexual (figura 13.2), su actividad social más evidente y digna de admiración. Estos caracoles son hermafroditas; pueden actuar como macho y como hembra con distintas parejas en momentos diferentes e, incluso, simultáneamente. Hacen un reconocimiento mutuo y pueden formar impresionantes cadenas de copulación, en la que cada eslabón actúa como macho con respecto del animal que lo precede en la cadena y como hembra con respecto al que lo sigue.

Analizando estos comportamientos y meditando sobre ellos, llegamos a la conclusión de que eran demasiado complejos pues algunos involucraban varios ganglios del sistema nervioso. Teníamos que hallar un comportamiento muy simple controlado por las células de un único ganglio. Así, decidimos analizar los diversos comportamientos que controla el ganglio abdominal, que yo había estudiado ya en París y que conocía más o menos a fondo. Este ganglio contiene sólo unas dos mil células y controla el ritmo cardíaco, la respiración, la postura de huevos, la liberación de tinta y de mucosidad, la retracción de la branquia y el sifón. En 1968, nos decidimos por el comportamiento más simple: el reflejo de retracción de la branquia.

* *Armadillidium vulgare*.

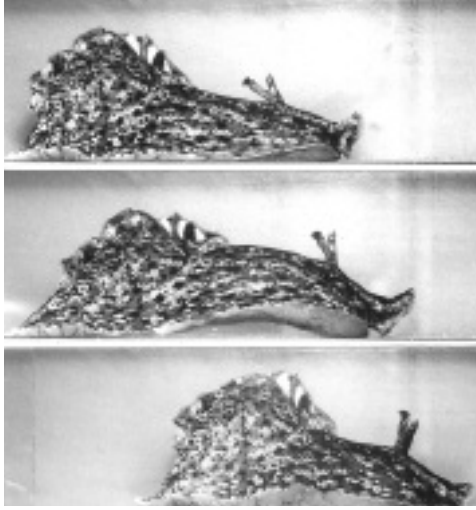


Figura 13.1. Un paso. *Aplysia* se desplaza en ondas elevando la cabeza y dejando de succionar a fin de levantar la parte anterior del pie, el que después se extiende una distancia igual a la mitad de la longitud corporal. Luego, el animal baja la parte anterior del pie, lo adhiere a una superficie y contrae su extremo anterior para recuperar la tensión original.

La branquia es un órgano externo que *Aplysia* usa para respirar. Está ubicada en una cavidad de la pared externa que se denomina cavidad del manto, y cubierta por una lámina de piel llamada plegamiento del manto.* Esta especie de repliegue termina en el sifón, canal blando que expulsa el agua de mar y los desperdicios acumulados en la cavidad del manto (figura 13.3A). Cuando se aplica una suave estimulación táctil al sifón, se produce una brusca retracción defensiva del sifón y de la branquia hacia el interior de la cavidad del manto (figura 13.3B). Sin lugar a duda, la retracción tiene por objeto proteger la branquia, órgano delicado y vital.

Pues bien, con Irving descubrimos que incluso este reflejo muy simple puede modificarse mediante dos formas de aprendizaje –la habituación y la sensibilización– y que cada una de ellas se guarda en una memoria de corto plazo que dura unos pocos minutos. Así, cuando se toca levemente el sifón por primera vez, se produce una

* En inglés, *mantle shelf*. [N. de la T.]

Expulsión de tinta

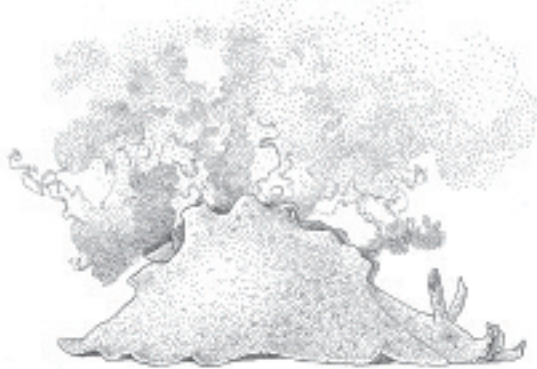


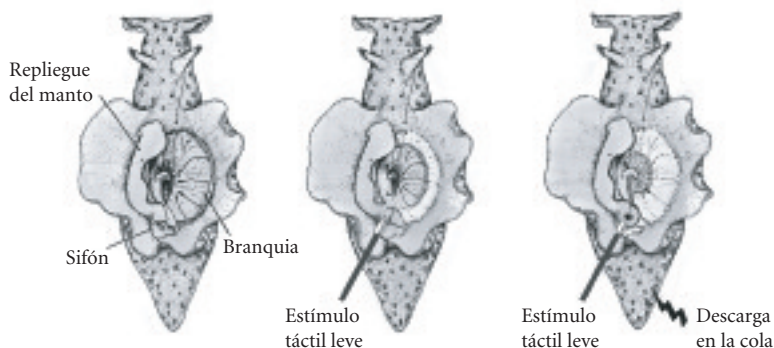
FIGURA 9-25.
Inking response in *Aplysia*.

Cadena copulatoria



Figura 13.2. Comportamiento simple y complejo en *Aplysia*. La expulsión de tinta (figura superior) es un comportamiento relativamente sencillo controlado por células de un único ganglio (el ganglio abdominal). El comportamiento sexual es mucho más complejo y compromete células de varios ganglios. Los caracoles *Aplysia* son hermafroditas y pueden desempeñar el papel de macho y de hembra. A menudo forman cadenas copulatorias como la que se ilustra aquí (figura inferior). (Ilustración tomada de E. R. Kandel, *Cellular basis of behavior*, W. H. Freeman and Company, 1976.)

retracción brusca de la branquia. Pero la aplicación reiterada del mismo estímulo táctil produce habituación: el reflejo se debilita cada vez más a medida que el animal aprende a reconocer que el estímulo es inocuo. Generamos sensibilización aplicando una descarga intensa



A. Normalmente la branquia, órgano respiratorio de *Aplysia*, está relajada.

B. Cuando el caracol se sobresalta a raíz de un estímulo táctil aplicado al sifón, la branquia se retrae en el interior de la cavidad del manto. Incluso una respuesta tan simple como ésta se modifica por obra de la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico.

C. Cuando se aplica reiteradamente un estímulo táctil leve al sifón, el caracol se habitúa a él y el reflejo de retracción de la branquia decrece. Sin embargo, cuando el estímulo táctil se aparea con una descarga en la cola, *Aplysia* se sensibiliza y responde con una retracción intensa, aun cuando sólo se aplique el estímulo táctil leve.

Figura 13.3. El comportamiento más simple de *Aplysia*: la retracción de la branquia.

en la cabeza o en la cola. El animal reconoció que el estímulo intenso era perjudicial y, de ahí en adelante, mostró un reflejo exagerado de retracción de la branquia, incluso en respuesta al leve estímulo táctil inicial del sifón (figura 13.3C).

En 1971, se incorporó a nuestro equipo Tom Carew, talentoso, enérgico y gregario psicofisiólogo egresado de la Universidad de California, Riverside. Con él pudimos iniciar la investigación de la memoria de largo plazo. A Carew le encantaba estar en el grupo de investigación sobre neurobiología y comportamiento de NYU. Se hizo muy amigo de Jimmy Schwartz y de Alden Spencer, y también mío. Absorbía los conocimientos del grupo como una esponja, no sólo los científicos sino también los artísticos y los musicales. También

participaba de los chismes científicos que circulaban. Solíamos decir: “Cuando otra gente habla así, se trata de chismorreos; cuando nosotros lo hacemos, se trata de historia intelectual”.

Con él descubrimos que en *Aplysia* la memoria de largo plazo exige un entrenamiento reiterado con períodos intercalados de descanso, como ocurre en los seres humanos. La práctica lleva al perfeccionamiento, incluso en los moluscos. Así, cuarenta estímulos consecutivos producen una habituación en el reflejo de retracción de la branquia que dura sólo un día, pero diez estímulos por día aplicados durante cuatro días seguidos producen una habituación que dura una semana. Si se intercalan períodos de descanso entre los de entrenamiento, la capacidad de *Aplysia* para generar memoria de largo plazo aumenta.

De este modo, Kupfermann, Carew y yo demostramos que un reflejo simple se compadecía con dos formas de aprendizaje no asociativo, cada una de las cuales involucraba una memoria de corto plazo y otra de largo plazo. En 1983, conseguimos generar un condicionamiento clásico en el caso de la retracción de la branquia. Era un adelanto sumamente importante porque implicaba que el reflejo también podía modificarse por obra del aprendizaje asociativo.

Llegado 1985, después de quince años de arduo trabajo, habíamos demostrado que era posible modificar un comportamiento simple de *Aplysia* mediante diversas formas de aprendizaje. Se confirmaba así mi presentimiento de que algunas formas de aprendizaje se conservaron a lo largo de la evolución y podían verificarse incluso en un circuito neural simple, vinculadas con un comportamiento también muy simple. Además, vislumbraba ya la posibilidad de ir más allá de las preguntas sobre cómo se produce el aprendizaje y cómo se almacena la memoria en el sistema nervioso central para interrogarme sobre cómo se relacionan entre sí las distintas formas de aprendizaje y de memoria en escala celular. Específicamente: ¿cómo se convierte la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo en el cerebro?

En esa época, nuestra única inquietud no residía en las investigaciones sobre el reflejo de retracción de la branquia. En realidad, sólo se trataba de un trabajo preliminar para averiguar qué sucede en el cerebro de un animal cuando éste aprende. Por esa razón, una vez

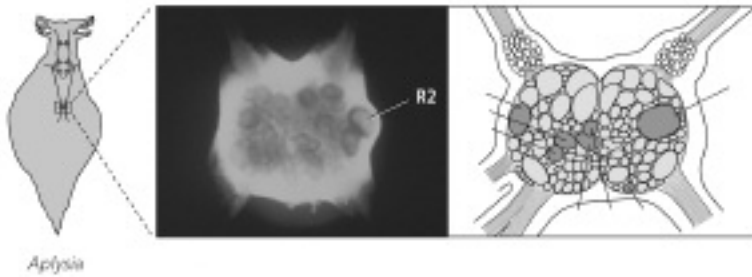


Figura 13.4. Identificación de neuronas específicas del ganglio abdominal de *Aplysia*. En la microfotografía (izquierda) puede observarse claramente la célula R2 del ganglio abdominal de *Aplysia*. Tiene 1 milímetro de diámetro. En el dibujo de la derecha se indica la posición de la célula R2 y de las seis neuronas motoras que controlan el movimiento de la branquia. Una vez identificadas las neuronas, era posible trazar un mapa de sus conexiones.

decidido que el reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia* sería el eje de la investigación, debíamos trazar un mapa de los circuitos neurales correspondientes para averiguar cómo opera el ganglio abdominal en su caso.

Comprender los circuitos neurales involucrados en este reflejo planteaba otras dificultades conceptuales. ¿En qué medida las conexiones entre las células del circuito son precisas y especializadas? A principios de la década de 1960, algunos integrantes de la escuela de Lashley sostenían que las propiedades de las diferentes neuronas del córtex son tan parecidas que pueden considerarse idénticas para todos los fines prácticos, y que sus interconexiones son aleatorias y tienen un valor prácticamente igual.

Otros investigadores, en particular los especialistas en el sistema nervioso de los invertebrados, sostenían que muchas neuronas – quizá todas ellas– eran únicas. El primero en proponer esa idea en el año 1908 fue el biólogo alemán Richard Goldschmidt, quien estudió un ganglio del nematodo *Ascaris*, primitivo parásito intestinal. Descubrió que todos los animales de la especie tenían la misma cantidad de células, ubicadas además en la misma posición dentro del ganglio. En una célebre conferencia que dictó ese mismo año en la Asociación de Zoología Alemana, subrayó “la extraordinaria constancia de los elementos del sistema nervioso: hay 162 células ganglionares, jamás una más ni una menos”.

Angelique Arvanitaki-Chalazonitis conocía los estudios de Goldschmidt y en la década de 1950 investigó el ganglio abdominal de *Aplysia* buscando células identificables. Descubrió entonces que en cada individuo de la especie hay varias células perfectamente identificables en lo que respecta a su ubicación, pigmentación y tamaño. Una de ellas es la célula R2, la que había elegido para las investigaciones realizadas con Tauc. Primero en Harvard y luego en NYU, seguí el mismo rumbo, de suerte que en 1967 comprobé lo mismo que ya habían descubierto Goldschmidt y Arvanitaki-Chalazonitis: la posibilidad de identificar las células más conspicuas del ganglio (figura 13.4).

Cuando supimos que las neuronas son únicas y que la misma célula se presenta en la misma ubicación en todos los individuos de la especie, se plantearon nuevos interrogantes: ¿las conexiones sinápticas entre esas células también son invariantes? ¿Una célula determinada emite señales destinadas siempre a la misma célula de destino y no a otras?

Para mi sorpresa, descubrí que podía hacer fácilmente un mapa de las conexiones sinápticas entre las células. Insertando un microelectrodo en una célula de destino y estimulando potenciales de acción en otras células del ganglio, de a una por vez, es posible localizar muchas de las células presinápticas que se comunicaban con ella. Así, por primera vez en zoología fue posible trazar un mapa de las conexiones sinápticas que se establecen entre células individuales y utilizar ese procedimiento como método general para trazar el circuitado neural que controla un comportamiento.

Comprobé la misma especificidad de conexión entre las neuronas individuales que Santiago Ramón y Cajal había hallado para las poblaciones de neuronas. Más aun: así como las neuronas y sus conexiones sinápticas son exactas e invariantes, las funciones de esas conexiones también lo son. Esa sorprendente invariancia habría de facilitarme el avance hacia la meta que me había propuesto: “atrapar” el aprendizaje en un conjunto simple de conexiones neurales con el fin de ver cómo éste origina la memoria en escala celular.

En 1969, junto con Kupfermann habíamos logrado localizar la mayoría de las neuronas involucradas en el reflejo de retracción de la branquia. El procedimiento era el siguiente: anestesiamos por un período breve al animal para hacerle una pequeña incisión en

el cuello, a través de la cual izamos con suavidad el ganglio abdominal y los nervios conexos para colocarlos sobre un tablero iluminado. Insertamos en varias neuronas los microelectrodos con forma de dos cañones que usábamos para estimular las células y registrar su actividad. Abrir el molusco vivo de esta manera nos permitía mantener intacto el sistema nervioso y todas sus conexiones normales y observar simultáneamente todos los órganos controlados por el ganglio abdominal. Comenzamos buscando las neuronas motoras que controlan el reflejo de retracción de la branquia, es decir, las células motoras cuyos axones parten del sistema nervioso e inervan la branquia. Conseguimos ubicarlas estimulando una célula por vez con el microelectrodo y observando si ese estímulo producía movimiento en la branquia.

Una tarde del otoño de 1968 en que estaba trabajando solo, estimulé una célula y quedé atónito al ver que producía una intensa contracción de la branquia (figura 13.5). ¡Acababa de localizar en

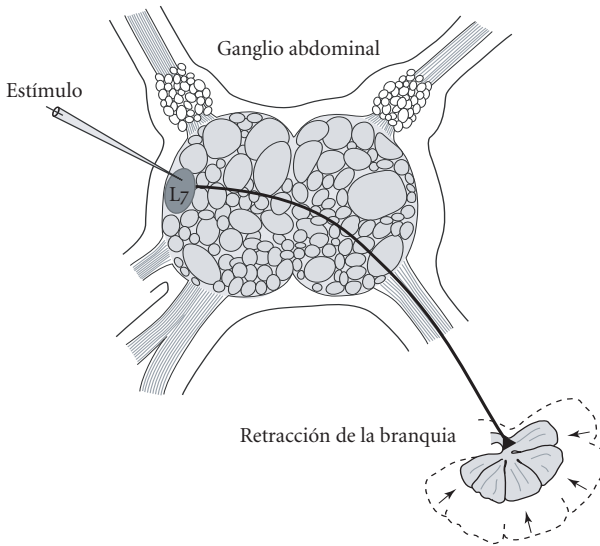


Figura 13.5. Descubrimiento de una neurona motora que produce un comportamiento específico en *Aplysia*. Una vez identificadas las células nerviosas del ganglio abdominal de *Aplysia*, fue posible trazar un mapa de sus conexiones. Por ejemplo, estimulando la célula L7 (neurona motora) se genera una contracción súbita de la branquia.

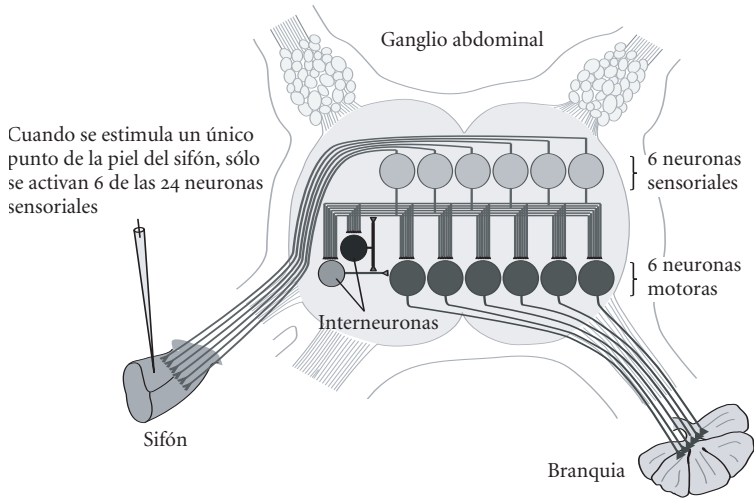


Figura 13.6. Arquitectura neural del reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*. El sistema del sifón tiene 24 neuronas sensoriales, pero un estímulo aplicado en un punto de la piel sólo activa 6 de ellas. En todo individuo de la especie, las mismas 6 neuronas sensoriales transmiten la sensación táctil a 6 neuronas motoras, que también son siempre las mismas, para producir el reflejo de retracción de la branquia.

Aplysia, por primera vez, una neurona motora que controlaba un comportamiento específico! Apenas pude soportar la espera para mostrarle a Irving lo que había descubierto. Los dos quedamos muy sorprendidos al comprobar las potentes consecuencias comportamentales de la estimulación de una sola célula y advertimos que ese hecho era un buen augurio para la localización de otras células motoras. De hecho, antes de cinco meses Irving había conseguido identificar otras cinco células motoras. Sospechábamos que esas seis células eran responsables del componente motor de la retracción branquial, pues si impedíamos su actividad el reflejo no se producía.

En 1969, se unieron al grupo otras dos personas: Vincent Castellucci, canadiense encantador y muy refinado con sólidos antecedentes en biología y que me derrotaba escandalosamente en el tenis, y Jack Byrne, estudiante de posgrado de gran capacidad técnica con formación en ingeniería eléctrica, que aportó el rigor de esa disciplina a nuestro trabajo en común. Entre los tres, conseguimos loca-

lizar las neuronas sensoriales involucradas en el reflejo de retracción de la branquia.

Descubrimos luego que, además de sus conexiones directas, las neuronas sensoriales establecen conexiones sinápticas indirectas con las motoras por intermedio de interneuronas. Esos dos conjuntos de conexiones —las directas y las indirectas— transmiten la información táctil a las neuronas motoras, las que producen concretamente la retracción de la branquia por intermedio de sus conexiones con el tejido branquial. Además, en todos los individuos que estudiamos, el reflejo era producido por las mismas neuronas, que siempre establecían entre sí las mismas conexiones. Llegamos a la conclusión de que la arquitectura neural de al menos un comportamiento de *Aplysia* era sorprendentemente precisa (figura 13.6). Con el tiempo, comprobamos que la misma especificidad e invariancia regían también otros comportamientos.

El artículo que publiqué con Kupfermann en 1969 en la revista *Science*, titulado “Neuronal Controls of a Behavioral Response Mediated by the Abdominal Ganglion of *Aplysia*” [Control neural de una respuesta comportamental mediada por el ganglio abdominal de *Aplysia*], terminaba con una nota optimista:

En vista de sus ventajas para la investigación neurofisiológica, este método puede ser útil para estudiar los mecanismos neuronales del aprendizaje. Los experimentos iniciales indican que la respuesta refleja puede modificarse por obra de un aprendizaje simple, como la sensibilización y la habituación. [...] Tal vez sea posible estudiar modificaciones comportamentales más complejas aplicando los paradigmas de condicionamiento clásico o de condicionamiento operante.

14

La experiencia modifica las sinapsis

Una vez en conocimiento de que la arquitectura neural de un comportamiento no varía, se nos planteó un interrogante crucial: ¿cómo puede modificarse un comportamiento controlado por un circuito neural fijo y preciso por obra de la experiencia? Cajal ya había sugerido una respuesta cuando afirmó que el aprendizaje quizá modificara la eficacia de las sinapsis, reforzando así las comunicaciones entre neuronas. Es interesante subrayar que en su “Proyecto de una psicología para neurólogos” Freud esboza un modelo neural de la mente en el que opera un mecanismo de aprendizaje similar. Postula, por ejemplo, que distintos conjuntos de neuronas se encargan de la percepción y de la memoria: los circuitos neurales que intervienen en la percepción establecerían conexiones sinápticas fijas que garantizan la precisión del mundo perceptual, mientras que los circuitos neurales que se ocupan de la memoria establecerían conexiones sinápticas cuya fuerza se modificaría con el aprendizaje. Esos mecanismos serían el fundamento de la memoria y de las funciones cognitivas superiores.

Los trabajos de Pavlov, de los conductistas, de Brenda Milner y de los psicólogos cognitivistas me llevaron a la conclusión de que distintas formas de aprendizaje dan origen a distintos tipos de memoria. Por consiguiente, reformulé la idea de Cajal y la utilicé como punto de partida para el desarrollo de análogos del aprendizaje en *Aplysia*. Los resultados obtenidos indican que diferentes perfiles de estimulación modifican la tenacidad de las conexiones sinápticas de maneras también diferentes. Sin embargo, con Tauc no habíamos estudiado cómo se modifica un comportamiento en particular y,

por ende, no teníamos pruebas de que el aprendizaje se asienta en los cambios de la robustez sináptica.

De hecho, la idea misma de que las sinapsis podían reforzarse por obra del aprendizaje y hacer así un aporte al almacenamiento de la memoria no era aceptada por todos. Dos décadas después de que Cajal formulara su tesis, el distinguido fisiólogo de Harvard Alexander Forbes sugirió que la memoria se mantiene por la labor de continuos cambios dinámicos en un bucle cerrado de neuronas autoexcitatorias. En apoyo de su idea, Forbes citaba un dibujo de Rafael Lorente de Nó, discípulo de Cajal, según el cual esas neuronas se conectan entre sí formando vías cerradas. La misma idea fue enriquecida aun más por el psicólogo D. O. Hebb en un libro publicado en 1949 que ejerció enorme influencia: *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Hebb sostenía que los circuitos reverberantes son los responsables de la memoria de corto plazo.

Asimismo, B. Delisle Burns, destacado estudioso de la biología del córtex, cuestionó la idea de que la existencia de cambios físicos en las sinapsis pudiera servir como instrumento para el almacenamiento de la memoria con la siguiente argumentación:

Los mecanismos de facilitación sináptica propuestos para explicar la memoria [...] resultan decepcionantes. Antes de que podamos aceptar ninguno de ellos como representante de los cambios celulares que acompañan la formación del reflejo condicionado, tendríamos que extender considerablemente la escala temporal de observación. Dado que la facilitación sináptica no ha podido explicar hasta ahora cómo funciona la memoria, deberíamos preguntarnos si los neurofisiólogos no han estado buscando un tipo de mecanismo que no corresponde a lo observado.

Otros especialistas incluso ponían en duda que pudiera haber aprendizaje en circuitos neurales fijos. Para ellos, el aprendizaje debía ser parcial o totalmente independiente de vías neuronales preestablecidas. Ésa era la opinión de Lashley y de uno de los primeros grupos de psicólogos cognitivos, que también tuvo gran ascendiente, los psicólogos de la *Gestalt*. En 1965, el neurofisiólogo Ross Adey formuló una variante de esa misma idea. Inició su argumentación de este

modo: “no se ha comprobado que ninguna neurona aislada de otras en condiciones naturales o artificiales haya podido almacenar información conforme a la noción habitual de memoria”. Proseguía diciendo que el flujo de corriente a través del espacio interneuronal puede llevar información de rango “equivalente por lo menos al disparo neuronal en la transacción de información y, más importante aun, en su sedimentación y recuperación”. Tanto para Adey como para Lashley el aprendizaje era algo totalmente misterioso.

Una vez trazado el circuito neural del reflejo de retracción de la branquia, y luego de comprobar que el aprendizaje podía modificarlo, estábamos en condiciones de preguntarnos cuál de todas esas ideas era más meritoria. En el primer artículo de una serie de tres que publicamos en *Science* en 1970, bosquejamos la estrategia de investigación seguida hasta entonces y que habría de guiar nuestro pensamiento durante las tres décadas posteriores:

Para el estudio de los mecanismos neurales del aprendizaje y de modificaciones comportamentales similares es necesario observar un animal cuyo comportamiento sea modificable y cuyo sistema nervioso sea accesible al análisis celular. En este artículo y en los dos que lo continúan, hemos adoptado un enfoque que combina la observación del comportamiento y de la neurofisiología celular, y lo hemos aplicado al molusco marino *Aplysia* para estudiar un reflejo comportamental modificable por habituación y deshabituación (sensibilización). Hemos simplificado cada vez más el circuito neural correspondiente a ese comportamiento, de modo que fuera posible relacionar la acción de neuronas individuales con el reflejo en su totalidad. Por consiguiente, es posible ahora analizar el locus y los mecanismos involucrados en esas modificaciones del comportamiento.

En los artículos que publicamos inmediatamente después, establecimos que la memoria no depende de bucles de neuronas autoexcitatorias. En las tres formas simples de aprendizaje estudiadas en *Aplysia*, habíamos comprobado que el aprendizaje entraña una alteración de la firmeza de las conexiones sinápticas entre células específicas del circuito neural que interviene en el comportamiento y,

por consiguiente, que también entraña una modificación de la eficacia de la comunicación.

Nuestros resultados eran elocuentes y espectaculares. Habíamos delineado el funcionamiento anatómico y funcional del reflejo de retracción de la branquia registrando la actividad de neuronas sensoriales y motoras individuales. Habíamos comprobado que un leve estímulo en la piel activa varias neuronas sensoriales, las que, en conjunto, generan una señal importante –un gran potencial sináptico– en cada una de las neuronas motoras, haciéndolas disparar varios potenciales de acción. Los potenciales de acción de las células motoras producían a su vez un comportamiento: la retracción de la branquia. Pudimos verificar también que en condiciones normales las neuronas sensoriales se comunican de manera efectiva con las motoras, enviándoles una señal adecuada para producir el reflejo de retracción.

A partir de ese momento, dedicamos nuestra atención a las sinapsis entre neuronas sensoriales y motoras. Observamos que, cuando producíamos habituación por medio de reiterados estímulos táctiles en la piel, la amplitud del reflejo de retracción decrecía progresivamente. Ese cambio del comportamiento por obra del aprendizaje iba acompañado de una atenuación progresiva de las conexiones sinápticas. A la inversa, cuando produjimos sensibilización aplicando una descarga en la cabeza o en la cola del animal, el reflejo de retracción reforzado iba acompañado de un afianzamiento de la conexión sináptica. De ahí dedujimos que, durante la habituación, un potencial de acción en la neurona sensorial da origen a un potencial sináptico más débil en la neurona motora, lo que implica una conexión menos eficaz. Asimismo, durante la sensibilización, el potencial de acción de la neurona sensorial origina un potencial sináptico más intenso en la neurona motora, que implica una conexión más eficaz.

En 1980 dimos un paso más en nuestro enfoque reduccionista y estudiamos qué ocurre en las sinapsis durante el condicionamiento clásico. En esta empresa, intervinimos Carew y yo, además de William Hawkins, joven y perspicaz psicólogo de la Universidad de Stanford. Hawkins provenía de una familia universitaria y no necesitaba que Nueva York ampliara sus horizontes: ya era un devoto amante de

la música clásica y de la ópera, además de excelente deportista que había formado parte del equipo de fútbol de su universidad y ahora se dedicaba a la navegación.

Descubrimos que en el condicionamiento clásico, las señales neurales provenientes del estímulo inocuo (condicionado) y del estímulo nocivo (no condicionado) debían producirse en un orden preciso. En otras palabras, cuando se aplica el estímulo táctil al sifón inmediatamente antes de la descarga en la cola —es decir, cuando el estímulo táctil anuncia la descarga— las neuronas sensoriales disparan potenciales de acción antes de recibir señales de la cola. La sincronización precisa entre el disparo de los potenciales de acción en las neuronas sensoriales y la posterior llegada de las señales de la cola causa un afianzamiento mucho mayor de la sinapsis entre las neuronas sensoriales y motoras que el observable cuando las señales provenientes del sifón y de la cola se producen por separado, como ocurre en la sensibilización.

Los diversos resultados obtenidos con la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico nos empujaban irresistiblemente a preguntarnos de qué manera la interacción entre la experiencia y los procesos genéticos y de desarrollo estructura la actividad mental. Los procesos genéticos y de desarrollo determinan las conexiones entre las neuronas, es decir, qué neuronas establecen conexiones sinápticas con cuáles otras, y cuándo lo hacen. Pero no determinan la tenacidad de esas conexiones. La tenacidad —eficacia a largo plazo de las conexiones sinápticas— está regulada por la experiencia. Esta concepción implica que el *potencial* para muchos comportamientos del organismo es algo intrínseco del cerebro y, en esa medida, está sujeto al control de los genes y del desarrollo. No obstante, el medio y el aprendizaje de una criatura alteran la eficacia de las vías preexistentes y habilitan así la expresión de nuevos perfiles de comportamiento. Todo lo observado en *Aplysia* confirmaba esta hipótesis: en sus formas más simples, el aprendizaje hace una selección entre un gran repertorio de conexiones preexistentes y modifica la firmeza o tenacidad de un subconjunto de ellas.

Cuando pasé revista a los resultados obtenidos, no pude sino recordar las dos concepciones filosóficas predominantes en el pensamiento occidental desde el siglo xvii: el empirismo y el racionalismo.

lismo. El empirista británico John Locke sostenía que no hay conocimiento innato, que la mente* es comparable a una tabla rasa en la que se inscriben las experiencias. Según esta doctrina, todo lo que sabemos del mundo es aprendido, de modo que cuantas más ideas acumulemos y cuanto más y más eficazmente se vinculen esas ideas con otras, tanto más duradero será su efecto sobre el espíritu. El filósofo racionalista alemán Immanuel Kant sostenía lo contrario; para él, nacemos con ciertos esquemas de conocimiento innatos que él llamó conocimiento *a priori*, que son los que determinan cómo habrá de percibirse e interpretarse la experiencia sensible.**

Cuando tuve que elegir como carrera entre el psicoanálisis y la biología, me decidí por la biología porque el psicoanálisis, y la disciplina que lo precedió –la filosofía– consideraban que el cerebro era una caja negra, una incógnita. Nadie podía resolver la contraposición planteada entre la concepción de la mente que sostenía el empirismo y la del racionalismo porque para resolverla era necesario un estudio directo del cerebro. Ahora bien, eso mismo –estudiar el cerebro– era lo que estábamos haciendo nosotros. Contemplando el reflejo de retracción de la branquia de un organismo muy simple, veíamos que ambas doctrinas tenían su mérito y que, en realidad, se complementaban. La anatomía del circuito neural es un ejemplo sencillo del conocimiento *a priori* kantiano, mientras que las modificaciones de la firmeza de conexiones particulares dentro de ese circuito reflejan la influencia de la experiencia. Más aun, en plena conformidad con la noción de Locke de que la práctica implica perfección, la persistencia de esas modificaciones sustenta la memoria.

Mientras que a Lashley y a otros investigadores el estudio del aprendizaje complejo les había parecido inabordable, la sencilla elegancia del reflejo de retracción de la branquia en un caracol nos per-

* En lo que sigue, como en todo el libro, hemos traducido “*mind*” por “mente” aunque este vocablo no refleje la terminología –ni la concepción plena, en última instancia– de los filósofos que Kandel engloba en estos párrafos. Creemos, sin embargo, que la palabra “mente” responde a la visión del autor sobre estas cuestiones. [N. de la T.]

** El autor dice en inglés textualmente, con cierta imprecisión: “[...] we are born with certain built-in templates of knowledge. Those templates, which Kant called *a priori* knowledge, determine how sensory experience is received and interpreted”. [N. de la T.]

mitió abordar experimentalmente una cantidad de cuestiones filosóficas y psicoanalíticas que, en los comienzos de mi carrera, me habían impulsado hacia la biología. Era un desenlace sorprendente y cómico a la vez.

El tercer artículo que publicamos en *Science* en 1970 finalizaba con estos comentarios:

Los datos indican que la habituación y la deshabituación (sensibilización) implican ambas un cambio en la eficacia funcional de conexiones excitatorias previas. Como consecuencia, al menos en los casos simples, [...] la aptitud para la modificación comportamental parece algo intrínseco a la arquitectura neural del reflejo.

Por último, estas investigaciones corroboran la suposición [...] de que el análisis del diagrama de circuitos subyacente es un prerequisite para el estudio de la modificación del comportamiento. De hecho, hemos comprobado que una vez conocido el diagrama de circuitos, el estudio de su modificación se simplifica enormemente. Por consiguiente, aunque el presente análisis sólo concierne a modificaciones comportamentales relativamente simples y de corto plazo, tal vez podría aplicarse un enfoque similar a procesos de aprendizaje más complejos y más duraderos.

Alcancé la meta esbozada en la solicitud de subsidio presentada al NIH en 1961 ateniéndome estrictamente a un enfoque reduccionista radical –el estudio de un reflejo simple y de formas sencillas de aprendizaje–, trazando célula por célula el circuito neural del reflejo y estudiando después los cambios producidos en ese circuito. Había “atrapado una respuesta condicionada en la población neural más pequeña posible: la conexión entre dos células”.

Así fue que el enfoque reduccionista nos permitió descubrir varios principios de la biología celular del aprendizaje y la memoria. En primer lugar, descubrimos que las modificaciones de la tenacidad sináptica subyacentes al aprendizaje de un comportamiento pueden ser suficientes para reconfigurar una red neural y su capacidad de procesamiento de información. Por ejemplo, en *Aplysia* hay una célula en particular que se comunica con ocho células motoras dife-

rentes: cinco de ellas producen el movimiento de la branquia y las otras tres provocan la contracción de la glándula de tinta y, por consiguiente, la expulsión de tinta. Antes del entrenamiento, la activación de esta célula sensorial producía una excitación moderada de las células motoras que inervan la branquia, las que disparaban potenciales de acción que causaban la retracción de la branquia. La activación de esa misma célula sensorial también excitaba las neuronas motoras que inervan la glándula de tinta, pero muy débilmente, de suerte que la excitación no generaba potenciales de acción suficientes para que se liberara tinta. Así, antes del aprendizaje, cuando se estimulaba el sifón se producía la retracción de la branquia, pero no había expulsión de tinta. Después de la sensibilización, sin embargo, se refuerza la comunicación sináptica entre la célula sensorial y las ocho células motoras, de modo que las células que inervan la glándula de tinta también disparan potenciales de acción. Así, como resultado del aprendizaje se expulsa tinta y se retrae con más intensidad la branquia cuando se estimula el sifón.

En segundo lugar, y en un todo de acuerdo con mi reformulación de la teoría de Cajal y mis trabajos anteriores con los análogos, descubrimos que un determinado conjunto de conexiones sinápticas entre dos neuronas puede modificarse en sentidos opuestos mediante formas distintas de aprendizaje: puede debilitarse o reforzarse, pues la habituación atenúa la sinapsis mientras que la sensibilización y el condicionamiento clásico la refuerzan. Esos cambios duraderos en la tenacidad de las conexiones sinápticas son los mecanismos celulares que sustentan el aprendizaje y la memoria de corto plazo. Además, como los cambios se producen en diversos sitios del circuito neural correspondiente al reflejo de retracción, la memoria no se almacena en un lugar determinado sino que se distribuye en todo el circuito.

En tercer lugar, comprobamos que en las tres formas de aprendizaje la duración de la memoria de corto plazo depende de la longitud del período de atenuación o afianzamiento de la sinapsis.

En cuarto lugar, comenzábamos a darnos cuenta de que la robustez o tenacidad de una sinapsis química determinada puede ser alterada de dos maneras distintas, según la índole del circuito neural activado por el aprendizaje: un circuito mediador o un circuito

modulador. En *Aplysia*, el circuito mediador está constituido por las neuronas sensoriales que inervan el sifón, las interneuronas y las neuronas motoras que controlan el reflejo de retracción de la branquia. El circuito modulador está constituido por neuronas sensoriales que inervan la cola, en una región del cuerpo totalmente distinta. Cuando se activan las neuronas de un circuito mediador, se producen cambios homosinápticos de la tenacidad de la conexión. Tal es el caso de la habituación: las neuronas sensoriales y motoras que controlan el reflejo de retracción de la branquia disparan reiteradamente señales con un perfil determinado en respuesta directa a los estímulos sensoriales repetidos. En cambio, se producen cambios heterosinápticos de intensidad cuando se activan las neuronas de un circuito modulador en lugar de las de un circuito mediador. Es el caso de la sensibilización: la descarga en la cola activa un circuito modulador que controla la intensidad de la transmisión sináptica en las neuronas mediadoras.

Descubrimos después que el condicionamiento clásico implica cambios homosinápticos y heterosinápticos. De hecho, nuestras investigaciones sobre la relación que existe entre la sensibilización y el condicionamiento clásico indican que el aprendizaje podría entrañar la combinación de diversas formas elementales de plasticidad sináptica para crear formas nuevas más complejas, como se combinan las letras del alfabeto para formar palabras.

En esa etapa de las investigaciones comencé a pensar que la sobreabundancia de sinapsis químicas en comparación con las eléctricas en el cerebro animal podía reflejar una ventaja fundamental de la transmisión química sobre la eléctrica: su capacidad de actuar como mediadora en una diversidad de formas de aprendizaje y de almacenamiento de la memoria. Vistas desde esta perspectiva, se hizo evidente que las sinapsis entre las neuronas sensoriales y motoras que constituyen el circuito de retracción de la branquia –neuronas que evolucionaron para participar en diversos tipos de aprendizaje– se modifican mucho más fácilmente que las sinapsis que no intervienen en el aprendizaje. Nuestras investigaciones demostraron de manera contundente que en los circuitos modificados por el aprendizaje la intensidad de las sinapsis puede experimentar cambios importantes y duraderos después de un entrenamiento relativamente corto.

The Aplysia
 by Minouche
 An aplysia is like
 a squishy snail.
 In rain in snow in sleet
 in hail.
 When it is angry, it shoots
 out ink.
 The ink is purple, not
 pink.
 An aplysia cannot live on
 land.
 It doesn't have feet so
 it can't stand.
 It has a very funny
 mouth.
 And ^{when} it goes to the bath

(Tomado de E. R. Kandel, *Behavioral biology of Aplysia*, W. H. Freeman and Company, 1979.)

Una de las características fundamentales de la memoria es que se constituye por etapas. La memoria de corto plazo dura unos minutos, mientras que la memoria de largo plazo puede durar muchos días o períodos más largos aun. Los experimentos sobre el comportamiento sugieren que hay una transformación gradual de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo y que, además, esa transformación se logra mediante la repetición. La práctica implica perfección.

Ahora bien, ¿cómo se produce ese proceso? ¿Qué papel desempeña el entrenamiento en esa conversión de la memoria de corto plazo en una memoria persistente, autónoma, de largo plazo? ¿el proceso se lleva a cabo en el mismo lugar —la conexión entre células sensoriales y motoras— o es necesario un lugar distinto? Llegados

a esa etapa de la investigación, estábamos en condiciones de responder esas preguntas.

En esa época, la ciencia había vuelto a reclamar en forma exclusiva mi atención. Sin embargo, mi hija, Minouche, se presentó como una aliada inesperada de mi obsesión con *Aplysia*. En 1970, cuando tenía 5 años y empezaba a leer, se topó con una lámina que representaba ese caracol marino en *The Larousse Encyclopedia of Animal Life*, hermoso libro de ilustraciones que teníamos en la sala. Quedó encantada y gritaba “¡Aplysia! ¡Aplysia!”, una y otra vez, señalando la lámina.

Dos años después, a los 7 años, escribió un poema para el día en que cumplí 43 años, que transcribo aquí:*

La Aplisa

por Minouche

*La aplisa es un
caracol baboso.
Si hay nieve, granizo o
tiempo lluvioso.
Si se enoja arroja
una tinta furiosa
que es púrpura y no
de color rosa.
La aplisa no puede vivir
en la tierra
porque no tiene pies
y entonces se aterra.
Tiene una boca muy
rara.
Y en invierno hacia el sur dispara.*

¡Minouche decía todo mucho mejor que yo!

* *The Aplisa / by Minouche / An aplisa is like / a squishy snail. /In rain, in snow, in sleet, / in hail. / When it is angry, it shoots / out ink. / The ink is purple, it's not / pink. / An aplisa cannot live on / land. / It doesn't have feet so / it can't stand. / It has a very funny / mouth. / And in winter it goes to the south.*

15

Fundamentos biológicos de la individualidad

Las investigaciones con *Aplysia* habían demostrado que las modificaciones del comportamiento van acompañadas por modificaciones en la tenacidad de las sinapsis entre las neuronas intervinientes. Sin embargo, de los estudios que habíamos realizado no se desprendía indicio alguno sobre el mecanismo de transformación de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. De hecho, nada se sabía sobre los mecanismos celulares de la memoria de largo plazo.

Mis investigaciones sobre el aprendizaje y la memoria se fundamentaban en los protocolos de aprendizaje utilizados por los conductistas, que habían prestado atención primordial a la adquisición de conocimientos y a su almacenamiento en la memoria de corto plazo. La memoria de largo plazo no interesaba demasiado a los conductistas, sino a los precursores de la psicología cognitiva que habían estudiado la memoria humana.

En 1885, una década antes de que Edward Thorndike iniciara sus estudios sobre el aprendizaje en animales experimentales en la Universidad de Columbia, el filósofo alemán Hermann Ebbinghaus transformó el estudio de la memoria humana, que, en sus manos, dejó de ser una reflexión introspectiva y se convirtió en una ciencia de laboratorio. Tres hombres de ciencia ejercieron influencia sobre Ebbinghaus: el fisiólogo Ernst Weber y los físicos Gustav Fechner y Hermann Helmholtz, que utilizaron por primera vez métodos rigurosos para el estudio de la percepción. Helmholtz, por ejemplo, consiguió medir la velocidad con que se transmite al cerebro un estímulo táctil sobre la piel. En esa época se creía que la con-

ducción nerviosa era muy rápida, comparable con la velocidad de la luz. Sin embargo, Helmholtz descubrió que era lenta: unos 30 metros por segundo. Además, el tiempo necesario para que un sujeto reaccionara al estímulo —el tiempo de reacción— ¡era aun más largo! Por ese motivo, Helmholtz sugirió que buena parte del procesamiento de la información perceptual en el cerebro era inconsciente. Llamó a este proceso “inferencia inconsciente” y arriesgó la hipótesis de que implicaba la evaluación y la transformación de la señal neural sin que hubiera conciencia de todo el proceso. Sostuvo que la lentitud que había comprobado debía ser el resultado de que las señales tomaban caminos distintos durante la percepción y durante el movimiento voluntario y que también se procesaban de manera diferente.

Como Helmholtz, Ebbinghaus opinaba que los procesos mentales son biológicos y se pueden comprender en términos científicos rigurosos, como los fenómenos químicos y físicos. Por ejemplo, sostenía que era posible estudiar empíricamente la percepción siempre que los estímulos sensoriales utilizados para generar las respuestas fueran objetivos y cuantificables. Así, concibió la idea de estudiar la memoria utilizando un enfoque experimental. Las técnicas que ideó para medir la memoria aún se emplean en la actualidad.

Al idear los experimentos relativos al almacenamiento de nueva información en la memoria, Ebbinghaus tenía que asegurarse de que los sujetos de estudio estuvieran formando asociaciones realmente nuevas y no estuvieran recurriendo a asociaciones ya aprendidas. Se le ocurrió que podía hacer que los sujetos aprendieran palabras sin sentido, cada una de las cuales estuviera constituida por dos consonantes separadas por una vocal (RAX, PAF, WUX, CAZ, etc.). Puesto que esas palabras carecen de sentido, no encajan en la red de asociaciones previas del sujeto. Ebbinghaus hizo una lista de 2.000 palabras de este tipo, escribió cada una de ellas en un trozo de papel, mezcló los papeles y los extrajo al azar para formar listas cuya longitud variaba entre 7 y 36 palabras sin sentido. Con la ardua tarea de memorizar las listas por delante, se fue a París y alquiló un cuarto en una buhardilla con vista a los techos de esa bella ciudad. Allí, memorizó cada lista por separado leyéndola en voz alta a una velocidad de 50 palabras por minuto. Denise habría comentado: “¡No se

puede tolerar un experimento tan aburrido, y ni siquiera pensar en él, sino en París!”

A partir de esos experimentos consigo mismo Ebbinghaus dedujo dos principios. Primero, que la memoria es gradual, es decir, que la práctica implica perfeccionamiento. Había una relación lineal entre el número de repeticiones del primer día y el material recordado en el segundo. Como consecuencia, parecía que la memoria de largo plazo era una simple extensión de la de corto plazo. Segundo, pese a la aparente similitud entre el mecanismo de corto plazo y el de largo plazo, Ebbinghaus advirtió que se podía aprender y recordar una lista de seis o siete elementos con una única presentación, mientras que una lista más larga exigía presentaciones repetidas.

A continuación, trazó una curva del olvido. Hizo pruebas a diferentes intervalos después del aprendizaje, empleando listas distintas para cada intervalo, y determinó el tiempo necesario para volver a aprender cada lista con igual grado de precisión que la primera vez. Descubrió así que hay un principio ahorrativo: volver a aprender una lista llevaba menos tiempo y exigía menos pruebas que aprenderla por primera vez. Sin embargo, su descubrimiento más interesante fue que el olvido tiene por lo menos dos fases: una fase inicial de declinación rápida mucho más aguda en la primera hora posterior al aprendizaje, y una fase posterior de declinación mucho más gradual que abarcaba más o menos un mes.

En 1890 William James, apoyándose en las dos fases del olvido descubiertas por Ebbinghaus y en su excepcional intuición, llegó a la conclusión de que la memoria abarca por lo menos dos procesos diferentes: un proceso de corto plazo que denominó “memoria primaria” y otro de largo plazo que llamó “memoria secundaria”. Usó el término “secundaria” para la memoria de largo plazo porque implicaba recuperar el recuerdo algún tiempo después de la experiencia de aprendizaje.

Poco a poco, para los psicólogos de la escuela de Ebbinghaus y de James se fue haciendo evidente que el paso siguiente para comprender la memoria de largo plazo consistía en averiguar cómo se afianza el recuerdo, proceso que hoy denominamos consolidación. Este proceso se lleva a cabo prestando atención a la información y asocián-

dola de manera sistemática y significativa con conocimientos ya afianzados.

En 1900, los psicólogos alemanes Georg Müller y Alfons Pilzecker obtuvieron el primer indicio sobre la estabilización de la información recientemente almacenada. Usando las técnicas de Ebbinghaus, solicitaron a un grupo de voluntarios que aprendieran bien una lista de palabras sin sentido a fin de recordarlas veinticuatro horas después, cosa que los sujetos no tuvieron dificultad en hacer. Luego, solicitaron a un segundo grupo de voluntarios que aprendieran la misma lista con el mismo número de repeticiones, pero además les proporcionaron otra lista de palabras que debían aprender *inmediatamente después* de haber aprendido la primera. Veinticuatro horas más tarde los voluntarios de ese segundo grupo no pudieron recordar la primera lista. Por el contrario, un tercer grupo de voluntarios a quienes se les hizo aprender la segunda lista *dos horas después* de aprendida la primera no tuvieron dificultad para recordar la primera veinticuatro horas después. Esos resultados indicaban que en la hora posterior al aprendizaje, cuando la primera lista estaba aún en la memoria de corto plazo y, tal vez, en las etapas iniciales de la de largo plazo, la memoria aún era lábil. Presumiblemente, se necesita algún tiempo para que la memoria de largo plazo se fije o se consolide. Transcurridas dos horas o más y consolidado el recuerdo, éste adquiere estabilidad por algún tiempo y no se esfuma tan fácilmente.

Hay dos tipos de observaciones clínicas que confirman la idea de la consolidación. En primer lugar, desde fines del siglo XIX se sabe que las lesiones en la cabeza y la conmoción cerebral pueden producir una pérdida de la memoria, denominada amnesia retroactiva o retrógrada. Habitualmente, un boxeador que recibe un golpe en la cabeza y sufre conmoción cerebral recuerda que acudió a la pelea, pero tiene un blanco con respecto a todo lo que ocurrió después. Sin duda, fueron muchos los acontecimientos registrados en su memoria de corto plazo inmediatamente antes del golpe —la agitación al subir al ring, los movimientos del rival durante los primeros cuatro rounds y, quizás, incluso el movimiento mismo del puño y el intento de eludirlo—, pero el golpe en el cerebro se produjo antes de que cualquiera de esos recuerdos pudiera consolidarse.

La segunda observación clínica es que se produce una amnesia retrógrada similar después de una convulsión epiléptica. La gente que sufre de epilepsia no puede recordar los sucesos que precedieron inmediatamente al ataque, aun cuando pueden recordar sucesos anteriores. Todo esto sugiere que en sus etapas iniciales el almacenamiento de la memoria es dinámico y lábil.

Las primeras pruebas rigurosas al respecto datan de 1949, cuando el psicólogo norteamericano C. P. Duncan aplicó estímulos eléctricos al cerebro de animales experimentales durante su entrenamiento e inmediatamente después. Las convulsiones resultantes afectaron la memoria y causaron amnesia retroactiva. En cambio, si se inducían convulsiones varias horas después del entrenamiento, la memoria casi no se veía afectada. Veinte años después, Louis Flexner hizo un descubrimiento notable en la Universidad de Pensilvania. Comprobó que las drogas que inhiben la síntesis de proteínas en el cerebro afectan la memoria de largo plazo si se las administra poco después del aprendizaje, aunque no alteran la memoria de corto plazo. Ese descubrimiento parecía indicar que la memoria de largo plazo exige la síntesis de nuevas proteínas. En conjunto, esas dos series de investigaciones parecían confirmar la idea de que el almacenamiento de la memoria consta por lo menos de dos etapas: por medio de un proceso de consolidación que exige la síntesis de proteína nueva la memoria de corto plazo que dura unos minutos se convierte en una memoria estable de largo plazo que dura días, semanas o incluso más.

Pronto se postularon variantes para este modelo de dos etapas. Según algunos, la memoria de corto plazo y la de largo plazo se procesan en sitios anatómicos diferentes. Según otros psicólogos, la memoria está presente en un lugar y simplemente se afianza progresivamente con el tiempo. La cuestión sobre la ubicación anatómica –si los dos procesos de la memoria implican dos lugares anatómicos distintos o pueden llevarse a cabo en un mismo lugar– es fundamental para el estudio del aprendizaje, especialmente para el estudio de la memoria a escala celular. De más está decir que no era posible resolverla mediante investigaciones del comportamiento exclusivamente: eran necesarias investigaciones celulares. Nuestras investigaciones con *Aplysia* nos habían puesto en condiciones de abordar esa cuestión, es decir, determinar si la memoria de corto

plazo y la de largo plazo son un mismo proceso o procesos diferentes y si esos procesos se desenvuelven en un mismo lugar o en lugares distintos.

En 1971, habíamos comprobado con Carew que la habituación y la sensibilización –las formas más simples de aprendizaje– pueden mantenerse durante períodos largos mediante el entrenamiento reiterado. Por consiguiente, nos podían servir para analizar las diferencias entre la memoria de corto plazo y la de largo plazo. Con el tiempo descubrimos que los cambios celulares que acompañan la sensibilización de largo plazo en *Aplysia* eran similares a los que sustentan la memoria de largo plazo en el cerebro de los mamíferos: la memoria de largo plazo exige la síntesis de nuevas proteínas.

Por otra parte, queríamos averiguar si las formas simples de memoria de largo plazo utilizan los mismos lugares de almacenamiento que la memoria de corto plazo, es decir, el mismo grupo de neuronas y el mismo conjunto de sinapsis. Por las investigaciones de Brenda Milner sobre H. M. sabíamos que en los seres humanos, en la memoria explícita de largo plazo –que perdura desde unos días hasta años– no sólo interviene la corteza sino también el hipocampo. Pero, ¿qué ocurría con la memoria implícita más simple? Carew, Castellucci y yo comprobamos que las mismas conexiones sinápticas entre neuronas sensoriales y motoras que se alteran en la habituación y la sensibilización de corto plazo también se modifican en la habituación y la sensibilización duraderas. Además, en ambos casos los cambios sinápticos que se producen son paralelos a los cambios del comportamiento: en la habituación de largo plazo, la sinapsis se atenúa durante algunas semanas, mientras que en la sensibilización de largo plazo, la sinapsis se intensifica. Todo indicaba que en los casos más simples el mismo lugar puede almacenar la memoria de corto y de largo plazo, y que puede hacerlo en respuesta a distintos tipos de aprendizaje.

Nos quedaba por averiguar cuál era el mecanismo. ¿Son idénticos los mecanismos de la memoria de corto plazo y de la memoria duradera? De ser así, ¿cuál es la índole del proceso de consolidación? ¿Es necesaria la síntesis de proteínas para alcanzar los cambios sinápticos duraderos vinculados con la memoria de largo plazo?

Durante algún tiempo pensé que el mecanismo de consolidación de la memoria de largo plazo podía entrañar cambios anatómicos. Tal vez ésa fuera la razón por la cual era necesaria la síntesis de proteínas. Tuve la sensación de que pronto sería necesario analizar la estructura del almacenamiento. En 1973, conseguí incorporar a nuestro equipo a Craig Bailey, joven y talentoso biólogo celular, para que estudiara los cambios estructurales que acompañan la transición de la memoria de corto plazo a la memoria duradera.

Bailey, su colega Mary Chen, Carew y yo descubrimos entonces que la memoria de largo plazo no es una mera extensión de la de corto plazo: no sólo duran más los cambios de la intensidad sináptica sino que, para nuestra sorpresa, el número concreto de sinapsis del circuito también se modifica. Específicamente, en la habituación de largo plazo el número de conexiones presinápticas entre neuronas sensoriales y motoras decrece, pero en la sensibilización de largo plazo, las neuronas sensoriales establecen nuevas conexiones que persisten mientras se conserva el recuerdo (figura 15.1). En cada caso se produce un cambio paralelo en la célula motora.

Ese cambio anatómico se expresa de varias maneras. Bailey y Chen descubrieron que una única neurona sensorial tiene aproximadamente 1.300 terminales presinápticas a través de las cuales establece contacto con 25 células de destino diferentes: neuronas motoras, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias. De las 1.300 terminales presinápticas, sólo el 40 por ciento tiene sinapsis activas, y sólo estas últimas cuentan con los mecanismos necesarios para la liberación de un neurotransmisor. Las terminales restantes permanecen inactivas o latentes. En la sensibilización de largo plazo, el número de terminales sinápticas se duplica (pasan de 1.300 a 2.700) y la proporción de sinapsis activas aumenta del 40 por ciento al 60 por ciento. Además, la neurona motora desarrolla nuevas terminales para establecer contacto con algunas de las conexiones nuevas. Llegado el momento, a medida que el recuerdo se esfuma y la respuesta intensificada vuelve a la normalidad, el número de terminales presinápticas decrece de 2.700 a 1.500 aproximadamente, un valor ligeramente superior al inicial. Presumiblemente, ese incremento residual es responsable de un hecho que descubrió Ebbinghaus: que cuando un animal aprende una tarea por segunda

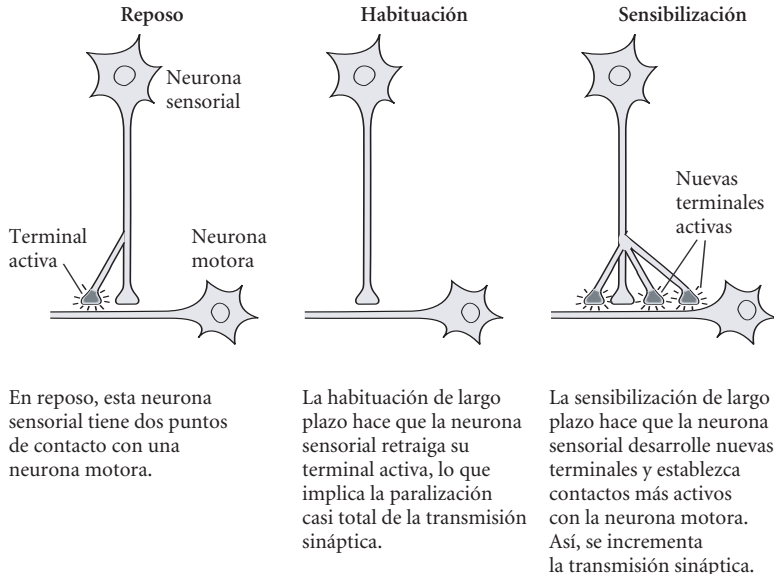


Figura 15.1. Cambios anatómicos que acompañan la memoria de largo plazo.

vez, el proceso de aprendizaje es más rápido. En la habituación de largo plazo, por el contrario, el número de terminales presinápticas decrece de 1.300 a 850 aproximadamente, y el número de terminales activas también disminuye, de 500 hasta alrededor de 100, lo que implica una paralización casi total de la transmisión sináptica (figura 15.1).

De este modo, pudimos observar en *Aplysia* por primera vez que el número de sinapsis en el cerebro no es constante: ¡cambia con el aprendizaje! Además, la memoria de largo plazo persiste mientras perduran los cambios anatómicos.

Estas investigaciones aportaron las primeras ideas claras sobre las dos teorías rivales acerca del almacenamiento de la memoria. Ambas eran correctas, aunque en distinto sentido. En conformidad total con la teoría del proceso único, el mismo lugar puede generar memoria de corto y de largo plazo en la habituación y en la sensibilización. Además, en cada caso se modifica la intensidad sináptica. No obstante, en conformidad con la teoría de los dos procesos, los mecanismos involucrados en la memoria de corto y de largo plazo son

radicalmente diferentes. La memoria de corto plazo produce un cambio funcional de la sinapsis, intensifica o atenúa conexiones previas; la memoria de largo plazo exige cambios anatómicos. El entrenamiento de sensibilización reiterado (práctica) provoca que las neuronas desarrollen nuevas terminales y da origen a la memoria de largo plazo, mientras que la habituación hace que las neuronas retraigan las terminales existentes. Así, mediante cambios estructurales profundos el aprendizaje puede desactivar sinapsis activas o activar sinapsis inactivas.

Para ser de utilidad, es necesario que el recuerdo se recupere. Esa recuperación depende de la presencia de un indicio o pie adecuado que el animal pueda asociar con sus experiencias de aprendizaje. Los indicios pueden ser externos, como un estímulo sensorial en el caso de la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico, o internos, evocados por una idea o un impulso. En el caso del reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*, el pie para la recuperación de la memoria es externo: a saber, el estímulo táctil del sifón. Las neuronas que recuperan el recuerdo del estímulo son las mismas neuronas sensoriales y motoras que intervinieron la primera vez. No obstante, como el aprendizaje modificó el número y la intensidad de las conexiones sinápticas entre esas neuronas, el potencial de acción generado por el estímulo sensorial del sifón “lee” el nuevo estado de la sinapsis cuando llega a la terminal presináptica y el recuerdo da origen a una respuesta más intensa.

En la memoria de largo plazo, como en la de corto plazo, el número de conexiones sinápticas modificadas puede ser suficiente para reconfigurar el circuito neural, esta vez anatómicamente. Por ejemplo, antes del entrenamiento, un estímulo aplicado a una neurona sensorial de *Aplysia* puede bastar para que las neuronas motoras que inervan la branquia disparen potenciales de acción, pero no es suficiente para que hagan lo mismo las neuronas motoras que inervan la glándula de tinta. El entrenamiento no sólo intensifica las sinapsis entre la neurona sensorial y las neuronas motoras que inervan la branquia, sino que también incrementa las sinapsis entre esa neurona sensorial y las neuronas motoras que inervan la glándula de tinta. Cuando se estimula la neurona sensorial después del entrena-

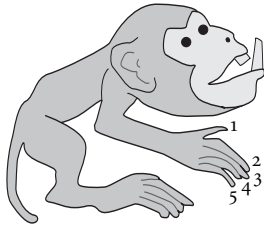
miento, ella recupera el recuerdo de la respuesta intensificada, de modo que las neuronas motoras de la branquia y las de la glándula disparan potenciales de acción y se produce la expulsión de tinta además de la retracción de la branquia. De esta manera, se modifica la forma del comportamiento de *Aplysia*. El estímulo táctil del sifón no sólo produce un cambio en la magnitud del comportamiento –amplitud de la retracción– sino, también, un cambio en el repertorio comportamental del animal.

Nuestras investigaciones sobre los cambios físicos producidos por la experiencia en el cerebro de *Aplysia* nos llevaron a formular otra pregunta: ¿el cerebro de los primates también se altera por obra de la experiencia? ¿La experiencia modifica el cerebro de los seres humanos?

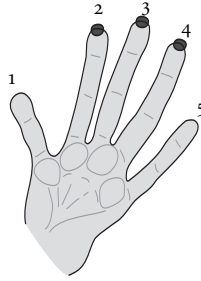
En la década de 1950, en mi época de estudiante, nos enseñaban que el mapa de la corteza somatosensorial descubierto por Wade Marshall es fijo y no cambia a lo largo de la vida. Sabemos ahora que esa idea es incorrecta. Ese mapa está sujeto a modificaciones constantes por obra de la experiencia. A este respecto, dos estudios de la década de 1990 fueron particularmente esclarecedores.

En primer lugar, en la Universidad de California, San Francisco, Michael Merzenich descubrió que en los monos los pormenores de los mapas corticales individuales varían considerablemente. Por ejemplo, en algunos monos la representación de la mano es mucho más amplia que en otros. La investigación inicial de Merzenich no discriminaba entre los efectos de la experiencia y los de la dotación genética, de modo que esas diferencias de representación podían atribuirse a factores genéticos.

A continuación, Merzenich llevó a cabo otros experimentos para determinar el aporte relativo de los genes y de la experiencia. Entrenó a un grupo de monos para que obtuvieran alimento tocando un disco rotatorio con los tres dedos centrales de la mano. Al cabo de varios meses, el área de la corteza consagrada a esos dedos había aumentado notablemente, especialmente la que correspondía a las puntas utilizadas para tocar el disco (figura 15.2). Al propio tiempo, la sensibilidad táctil de esos dedos aumentó. Otros estudios han demostrado que el entrenamiento en la discriminación visual de los



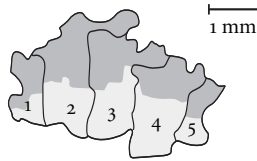
En este dibujo se muestra el área relativa que ocupan diversas partes del cuerpo en la corteza somatosensorial de un mono. Los dedos y otras zonas especialmente importantes ocupan la mayor parte del espacio.



Se entrenó a un mono en una tarea que exigía el uso frecuente de las puntas de los tres dedos medios. Después de varios meses de entrenamiento, esas áreas se volvieron más sensibles.



Área de la corteza somatosensorial del mono que corresponde a las puntas de los dedos, antes del entrenamiento (sombreada).



Después del entrenamiento, el área correspondiente a la punta de los dedos centrales ha crecido.

Figura 15.2. Los mapas corticales cambian con la experiencia. (Adaptado de Jenkins *et al.*, 1990.)

colores y las formas también induce cambios en la anatomía cerebral y mejora la capacidad perceptiva.

En segundo lugar, Thomas Ebert y sus colaboradores de la Universidad de Constanza, Alemania, compararon imágenes del cerebro de violinistas y violonchelistas con las correspondientes a personas que no eran músicos. Los músicos que tocan instrumentos de cuerda usan cuatro dedos de la mano izquierda para modular el sonido de las cuerdas. Los dedos de la mano derecha, que mueve el arco, no tienen movimientos tan diferenciados. El equipo de investigación descubrió que la zona del córtex correspondiente a los dedos de la mano derecha no difería demasiado entre los músicos y los que no lo eran. Por el contrario, las zonas correspondientes a los dedos de la mano izquierda eran mucho más extensas en el cerebro de los

músicos y algunas veces quintuplicaban en superficie a las zonas homólogas del grupo testigo. Además, los músicos que habían empezado a tocar el instrumento antes de los 13 años presentaban un mayor desarrollo de esas zonas que los músicos que se habían iniciado después de esa edad.

Esos cambios espectaculares de los mapas corticales como consecuencia del aprendizaje ampliaban las conclusiones de nuestros estudios sobre *Aplysia*: el tamaño de la representación de una zona corporal en la corteza depende de la intensidad y la complejidad de su uso. Además, como demostraban las investigaciones de Ebert, esos cambios estructurales del cerebro se llevan a cabo más fácilmente en los primeros años de vida. Como consecuencia, un gran músico como Wolfgang Amadeus Mozart llegó a ser quien fue no sólo porque su dotación genética fuera especial (aunque los genes ayudan), sino porque la práctica de la destreza que lo hizo famoso comenzó cuando su cerebro era más maleable.

Por otra parte, los resultados obtenidos con *Aplysia* indicaban que la plasticidad del sistema nervioso —la capacidad de las células nerviosas para modificar la intensidad de las sinapsis e, incluso, su número— es el mecanismo sobre el que descansa la memoria de largo plazo. Por ende, como cada ser humano se cría en un ambiente diferente y también tiene experiencias distintas, la arquitectura de cada cerebro humano es única. Incluso los gemelos que poseen genes idénticos tienen cerebros distintos porque sus experiencias son distintas. De este modo, un principio de la biología celular que se descubrió estudiando un caracol simple resultó esclarecedor para sentar las bases biológicas de la individualidad humana.

El descubrimiento de que la memoria de corto plazo implica cambios funcionales y de que la memoria de largo plazo implica cambios anatómicos planteaba más preguntas: ¿en qué consiste la consolidación de la memoria? ¿Por qué exige la síntesis de proteínas? Para responderlas, tendríamos que penetrar en la célula y estudiar su constitución molecular. Estábamos preparados para dar ese paso.

En ese momento, recibimos una noticia sobrecogedora. En 1973, Alden Spencer, mi mejor amigo y cofundador de la División de Neurobiología y Comportamiento de la Universidad de Nueva York,

advirtió cierta debilidad en sus manos que le impedía jugar al tenis. Pocos meses después le diagnosticaron esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también llamada enfermedad de Lou Gehrig), dolencia fatal en todos los casos. Cuando supo cuál era su diagnóstico de boca de uno de los neurólogos más eminentes del país, Alden se deprimió y comenzó a redactar su testamento en la creencia de que moriría poco tiempo después. Sin embargo, también padecía de artritis en el codo, afección que no es frecuente encontrar en combinación con la ELA. Por consiguiente, le recomendé que consultara a un reumatólogo.

Consultó a un médico excelente, quien le aseguró que no tenía esclerosis lateral amiotrófica y que en cambio padecía de una alteración del tejido conectivo (enfermedad del colágeno) afin al lupus eritematoso. Al oír ese diagnóstico tanto más optimista, Alden recuperó el ánimo. Unos meses más tarde, visitó de nuevo al neurólogo, quien volvió a decirle que, al margen de cualquier artritis, tenía esclerosis lateral amiotrófica. El ánimo de Alden decayó una vez más.

Así las cosas, hablé con el neurólogo, le dije que Alden tenía gran dificultad para enfrentar el diagnóstico y le pregunté si podríamos ayudarlo dándole algo de esperanza. El neurólogo, bellísima persona y muy preocupado por sus pacientes, me respondió que no podía darle esperanzas porque eso sería engañarlo con respecto a su futuro, lo que no era leal. “Sin embargo –agregó– no tengo nada que ofrecerle, de modo que no necesita verme y no debería hacerlo. Dejemos que siga viendo al reumatólogo.”

Hablé del tema con Alden y, a solas, con Diane, su mujer. Los dos pensaron que era una buena idea. Diane estaba convencida de que Alden no quería enfrentar lo que para nosotros era ya el diagnóstico correcto: que tenía esclerosis lateral amiotrófica.

En los dos años y medio que siguieron, Alden fue empeorando lentamente. Primero tuvo que usar bastón y luego una silla de ruedas, pero en ningún momento dejó de ir al laboratorio e investigar. Aunque dar clases le costaba mucho, siguió haciéndolo con menor frecuencia. Ningún miembro de nuestro grupo conocía el verdadero diagnóstico, excepto yo, y nadie pensó que su dolencia fuera algo distinto de una forma particular de artritis, o al menos nadie

se dio por enterado. Hacía ejercicios sin cesar y nadaba sistemáticamente en un natatorio especial para discapacitados cercano a su casa. El día antes de morir, en noviembre de 1977, estuvo en el laboratorio y participó de una discusión sobre el procesamiento de las señales sensoriales.

Su muerte fue algo tremendo para todos y sencillamente aniquilador para el círculo más íntimo. Desde hacía aproximadamente veinte años hablábamos casi a diario, de modo que durante algún tiempo el ritmo de mi trabajo se vio totalmente alterado. Aún hoy pienso en él con mucha frecuencia.

No estaba solo en mi dolor: todos disfrutaban las ironías de Alden con respecto a sí mismo, todos apreciaban su modestia y su enorme generosidad, su infinita creatividad. Para honrar su memoria, creamos en 1978 la Cátedra y el Premio Alden Spencer, que se otorga cada año a un gran científico menor de 50 años que aún no ha dado término al trabajo más importante de su carrera. El comité de selección está integrado por todo el Centro de Neurobiología y Comportamiento de Columbia: el cuerpo docente, los estudiantes de posgrado y los investigadores ya doctorados.

Los años posteriores a la muerte de Alden fueron muy productivos, de modo que parecían armoniosos vistos desde afuera aunque para mí fueron muy dolorosos. A la muerte de Alden en 1977 siguió la de mi padre ese mismo año, y luego la de mi hermano, en 1981. En todos los casos tomé parte activa en su atención y las sucesivas muertes me dejaron abatido y agotado psicológica y físicamente. Siempre he agradecido la serenidad que me brinda concentrarme en el trabajo, pero en esa época el reto intelectual que significaban mis investigaciones y los sorprendentes resultados obtenidos fueron un verdadero refugio frente a la penosa realidad de pérdidas irre recuperables.

Las cosas se me hicieron más difíciles aun porque en 1979 mi hijo dejó la casa para ingresar al *college*. Cuando Paul tenía 7 años, fomenté en él el interés por el ajedrez y lo hice tomar clases de tenis, de modo que llegó a ser un buen jugador. Yo también jugaba ajedrez y compartía su pasión por las torres, los caballos y el jaquemate, pero no jugaba tenis. Por esa razón, cuando llegué a los 39 años empecé a tomar clases de tenis y pronto pude disfrutar de los par-

tidos, aunque era un jugador mediocre. Desde que empezó a jugar tenis, Paul fue uno de mis habituales compañeros de juego. Cuando llegó al último año de la escuela secundaria, era ya un jugador espléndido y ningún otro me acompañaba. Su partida de casa me dejó sin hijo y sin compañero para jugar al tenis y al ajedrez. Empezaba a sentirme como Job.

16

Papel de las moléculas en la memoria de corto plazo

En 1975, veinte años después de que Harry Grundfest me dijera que era necesario estudiar el cerebro observando una célula por vez, nuestro grupo había comenzado a investigar los fundamentos celulares de la memoria, mecanismos que nos permiten recordar durante toda la vida una reunión social, un paisaje, una conferencia o un dictamen médico. Sabíamos ya que la memoria es producto de modificaciones en las sinapsis de un circuito neural: la memoria de corto plazo implica modificaciones funcionales, y la de largo plazo modificaciones estructurales. Ahora pretendíamos ahondar más aun en esos misterios. Queríamos desentrañar la biología molecular de los procesos mentales, saber exactamente cuáles son las moléculas que intervienen en la memoria de corto plazo. Planteada esa pregunta, nos adentrábamos en territorio totalmente desconocido.

La tarea me parecía algo menos sobrecogedora porque tenía cada vez más confianza en *Aplysia*, en su calidad de sistema simple que nos permitiría explorar cómo se almacenan los recuerdos a escala molecular. Habíamos recorrido el laberinto de las conexiones sinápticas en el sistema nervioso de *Aplysia* y habíamos logrado trazar el mapa de la vía neural correspondiente al reflejo de retracción de la branquia, demostrando que las sinapsis que lo integraban podían reforzarse por medio del aprendizaje. Literalmente, habíamos incurrido ya en los confines de un verdadero laberinto científico. De ahí en adelante, nuestro propósito era determinar con exactitud en qué lugar de esa vía neural se localizaban los cambios vinculados con la memoria de corto plazo.

Dedicamos toda nuestra atención a la sinapsis crítica entre la neurona sensorial que transmite información sobre el tacto en el sifón del caracol y la neurona motora cuyos potenciales de acción causan la retracción de la branquia. Queríamos saber cuál era el aporte de esas dos neuronas a la modificación de la tenacidad sináptica. ¿Cambiable la neurona sensorial en respuesta al estímulo provocando que las terminales del axón liberaran mayor o menor cantidad de transmisor? ¿O, en cambio, se producían modificaciones en la neurona motora que implicaban un aumento de los receptores celulares del neurotransmisor o un incremento de su sensibilidad al transmisor? Descubrimos que las modificaciones son en gran medida unilaterales: en la habituación de corto plazo que sólo dura unos minutos, la neurona sensorial libera menos neurotransmisor, y durante la sensibilización de corto plazo libera más neurotransmisor.

Más tarde, hallamos también que el neurotransmisor en cuestión es el glutamato, que funciona también como principal transmisor excitatorio en el cerebro de los mamíferos. Si se incrementa la cantidad de glutamato que la célula sensorial envía a la motora, la sensibilización refuerza el potencial sináptico suscitado en esta última y facilita así el disparo de un potencial de acción que causa la retracción de la branquia.

Si bien el potencial sináptico entre la neurona sensorial y la motora dura apenas unos milisegundos, habíamos observado que una descarga aplicada en la cola de *Aplysia* incrementa la cantidad de glutamato liberada y la transmisión sináptica durante varios minutos. ¿Cómo podían conciliarse esos dos hechos? Cuando nos dedicamos a investigar la cuestión, observamos algo curioso. El reforzamiento de la conexión sináptica entre la neurona sensorial y la motora va acompañado de un potencial sináptico muy lento en la célula sensorial, que dura minutos en lugar de los milisegundos característicos de los potenciales sinápticos de las neuronas motoras. Pronto nos dimos cuenta de que la descarga en la cola de *Aplysia* activa una segunda clase de neuronas sensoriales, las que reciben información de la cola. Esas neuronas sensoriales de la cola activan a su vez un grupo de interneuronas que actúan sobre la neurona sensorial del sifón. Las interneuronas son las que generan un potencial sináptico excepcionalmente lento. Llegados a este punto, nos pregunta-

mos: ¿cuál es el neurotransmisor que liberan las interneuronas? ¿Cómo actúa ese segundo transmisor para causar la liberación de glutamato en las terminales de la neurona sensorial y habilitar así el almacenamiento del recuerdo?

Descubrimos que las interneuronas activadas por la descarga liberan un neurotransmisor llamado serotonina. Además, las interneuronas no sólo establecen sinapsis con el cuerpo celular de las neuronas sensoriales, sino también con las terminales presinápticas, y no sólo generan un potencial sináptico lento, sino que también incrementan la liberación de glutamato sobre la célula motora. De hecho, pudimos simular el potencial sináptico lento, el incremento de la tenacidad sináptica y el aumento del reflejo de retracción aplicando simplemente serotonina a las conexiones entre las neuronas sensoriales y motoras.

Bautizamos a las interneuronas que liberan serotonina con el nombre de interneuronas moduladoras porque no son mediadoras directas del comportamiento: alteran la intensidad del reflejo de retracción incrementando la fuerza de las conexiones entre las neuronas sensoriales y las motoras.

Advertimos entonces que hay dos tipos de circuitos neurales de importancia para el comportamiento y el aprendizaje: los circuitos mediadores, que ya habíamos descrito, y los circuitos moduladores, que empezábamos a comprender en detalle (figura 16.1). Los circuitos mediadores originan directamente el comportamiento y son, por consiguiente, de naturaleza kantiana. Son los componentes neuronales del comportamiento determinados por la genética y el desarrollo, y constituyen la arquitectura neuronal. El circuito mediador está integrado por las neuronas sensoriales que inervan el sifón, las interneuronas y las neuronas motoras que controlan el reflejo de retracción de la branquia. En el aprendizaje, el circuito mediador hace las veces de alumno y adquiere conocimientos nuevos. El circuito modulador, en cambio, responde a la concepción de Locke y actúa como maestro. No participa directamente en la producción del comportamiento sino que lo ajusta o lo afina en respuesta al aprendizaje, modulando —en forma heterosináptica— la tenacidad de las conexiones sinápticas entre neuronas sensoriales y motoras. Activado por la descarga en la cola —región del cuerpo totalmente distinta del

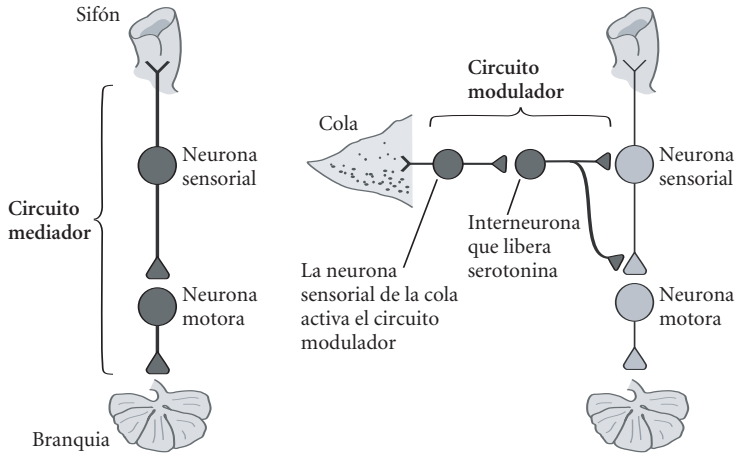


Figura 16.1. Los dos tipos de circuitos cerebrales. Los circuitos mediadores generan comportamientos. Los circuitos moduladores actúan sobre los mediadores regulando la intensidad de la conexión sináptica.

sifón—, el circuito modulador le enseña a *Aplysia* a prestar atención a un estímulo sobre el sifón que es importante para su vida. En esencia, el circuito pone en alerta al caracol, así como los circuitos moduladores similares son un componente fundamental de la memoria en animales más complejos, como veremos más adelante.

El hecho de que la serotonina fuera un modulador de la sensibilización me causó gran asombro, pues algunos de mis primeros experimentos con Dom Purpura en 1956 fueron investigaciones sobre los efectos de esa sustancia. El día del Estudiante de 1956 dicté una breve charla titulada “Perfiles electrofisiológicos de la serotonina y la interacción del LSD en las vías corticales aferentes”. Jimmy Schwartz tuvo la amabilidad de escuchar un ensayo de esa charla y hacerme sugerencias para mejorarla. Tantos años después, empezaba a darme cuenta de que la vida es circular: había pasado veinte años sin investigar la serotonina para volver a ella con nuevas ideas y renovado entusiasmo.

Sabíamos ya que la serotonina actuaba como transmisor modulador para incrementar la cantidad de glutamato liberada en las terminales presinápticas. Todo estaba listo para emprender un estudio

bioquímico sobre cómo se almacena la memoria. Por suerte, contaba para esa travesía con la ayuda y la compañía de Jimmy Schwartz.

Antes de volver a NYU, Jimmy había hecho investigaciones en la Universidad Rockefeller sobre la bacteria *Escherichia coli*, organismo unicelular en el que por primera vez se desentrañaron muchos principios fundamentales de la bioquímica y la biología molecular modernas. En 1966, comenzó a estudiar la *Aplysia* esbozando los transmisores químicos que utiliza una neurona del ganglio abdominal. En 1971 nos asociamos para estudiar los mecanismos moleculares que acompañan el aprendizaje.

En esta segunda etapa de mi formación biológica Jimmy fue para mí una ayuda inestimable. Influyeron sobre nosotros los trabajos de Louis Flexner, quien unos años antes había demostrado que la memoria de largo plazo de los ratones y las ratas exige la síntesis de nueva proteína, mientras que la de corto plazo no la necesita. Las proteínas son las bestias de carga de la célula, los elementos constitutivos de las enzimas, los canales iónicos, los receptores y las maquinarias de transporte. Puesto que, según habíamos descubierto, la memoria de largo plazo implica el desarrollo de nuevas conexiones, no era de extrañar que fuera necesaria para ella la síntesis de nueva proteína.

Jimmy y yo nos pusimos a verificar esta idea en *Aplysia* estudiando la célula sensorial del sifón y sus sinapsis con las neuronas motoras de la branquia. Si las modificaciones sinápticas son similares a los cambios de la memoria, entonces las modificaciones de corto plazo que habíamos esbozado no debían exigir la síntesis de proteína nueva. Pues bien, eso fue exactamente lo que comprobamos. ¿Cuál es entonces el elemento mediador en esa modificación de corto plazo?

Cajal había demostrado que el cerebro es un órgano constituido por neuronas conectadas entre sí por vías específicas. Yo mismo había visto esa notable especificidad en los sencillos circuitos neurales que median el reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*. Jimmy, por su parte, sugirió que la especificidad se extiende a las moléculas, a las combinaciones de átomos que son las unidades elementales de las funciones celulares. Los bioquímicos habían descubierto que las moléculas interactúan entre sí en el interior de la célula y que esas reacciones químicas están organizadas en secuencias espe-

cíficas que se denominan vías o cascadas de señales bioquímicas. Esas vías llevan información en forma de moléculas desde la superficie de la célula hacia su interior, en buena medida como una célula nerviosa transmite información a otra. Además, esas vías de transmisión son “inalámbricas”: las moléculas del interior de la célula reconocen moléculas específicas, se unen a ellas y regulan su actividad.

No sólo habíamos conseguido “atrapar” una respuesta aprendida en la población de neuronas más pequeña posible, tal como me había propuesto años atrás, sino que habíamos logrado también identificar una forma simple de memoria en una única célula sensorial. No obstante, incluso una única neurona de *Aplysia* contiene miles de proteínas diferentes y de otras moléculas. ¿Cuál de todas ellas era responsable de la memoria de corto plazo? A medida que intercambiábamos opiniones con Jimmy sobre las distintas posibilidades, fuimos adoptando con la idea de que la serotonina liberada en respuesta a una descarga en la cola podía incrementar la liberación de glutamato en la neurona sensorial, desencadenando una secuencia específica de reacciones bioquímicas en esa célula.

La secuencia de reacciones que procurábamos descubrir debía cumplir dos objetivos fundamentales. En primer lugar, esas reacciones debían traducir la breve acción de la serotonina en moléculas cuyas señales duraran varios minutos en el interior de la célula. En segundo lugar, esas moléculas tendrían que difundir señales provenientes de la membrana celular —donde actúa la serotonina— hacia el interior de la célula sensorial, especialmente hacia regiones especializadas de la terminal del axón involucrada en la liberación de glutamato. Expusimos estas ideas en un artículo publicado en el *Journal of Neurophysiology* en 1971 y conjeturamos la posibilidad de que una molécula denominada AMP cíclico fuera responsable de esa acción.

¿Qué es el AMP cíclico? ¿Cómo llegamos a la conclusión de que podía ser la molécula que buscábamos? Pues bien, pensamos en esa sustancia porque se trata de una pequeña molécula conocida ya entonces debido a que era el principal regulador de las señales en las células musculares y de tejido graso. Sabíamos que la naturaleza es ahorrativa, de modo que un mecanismo utilizado en células de ciertos tejidos muy probablemente se hubiera conservado y usado tam-

bién en células de otros tejidos. Earl Sutherland había demostrado en la Universidad Case Western Reserve de Cleveland que la hormona epinefrina (adrenalina) produce un breve cambio bioquímico en la superficie de la membrana de las células grasas y musculares, cambio que causa una modificación más duradera en el interior de las células. Esa modificación de mayor duración es producto de un aumento en la cantidad de AMP cíclico en el interior de las células.

Los revolucionarios descubrimientos de Sutherland se conocieron después con el nombre de teoría del segundo mensajero. El elemento clave de esa teoría fue el descubrimiento de una nueva clase de receptores en la superficie celular de las células grasas y musculares que responden a las hormonas. Poco antes, Bernard Katz había hallado los receptores activados por neurotransmisores, que reciben el nombre de receptores ionotrópicos; se trata de receptores que abren o cierran la compuerta de un canal iónico contenido en el receptor y así traducen una señal química en señal eléctrica. Sin embargo, la clase de receptores descubierta por Sutherland, denominados receptores metabotrópicos, no contienen un canal iónico que se abra o se cierre. Actúan de otra manera: en la superficie externa de la membrana celular, se abulta una región del receptor que reconoce las señales de otras células, mientras otra región se abulta en el interior de la membrana celular y capta una enzima. Cuando los receptores reconocen un mensajero químico y se acoplan a él en el exterior de la célula, activan una enzima de su interior llamada adenililciclase y cataliza la formación de AMP cíclico.

Este proceso tiene la ventaja de amplificar enormemente la respuesta de la célula. Cuando una molécula de mensajero químico se une a un receptor metabotrópico, el receptor fomenta la acción de la adenililciclase para producir mil moléculas de AMP cíclico. Luego, el AMP cíclico se une a determinadas proteínas críticas que desencadenan toda una familia de respuestas moleculares en la célula. La adenililciclase sigue generando AMP cíclico durante algunos minutos. Por consiguiente, la acción de los receptores metabotrópicos suele ser más intensa, más extensa y más persistente que la de los receptores ionotrópicos. Mientras los procesos ionotrópicos típicos duran unos milisegundos, los metabotrópicos pueden durar segundos o varios minutos: son mil o diez mil veces más prolongados.

Para distinguir las dos funciones de los receptores metabotrópicos, que se desenvuelven en lugares distintos de la célula, Sutherland denominó primer mensajero al mensajero químico que se une al receptor metabotrópico externo a la célula, y llamó segundo mensajero al AMP cíclico activado en el interior de la célula y encargado de difundir la señal. Sostuvo que el segundo mensajero transmite la señal proveniente del primero, que fue producida en la superficie celular, hacia el interior de la célula e inicia la respuesta global de la célula (figura 16.2). La teoría del segundo mensajero como elemento transmisor de señales nos sugirió la idea de que los receptores metabotrópicos y el AMP cíclico podían ser los escurridizos agentes que vinculaban el lento potencial sináptico de las neuronas sensoriales con la liberación incrementada de glutamato y, por ende, con la formación de la memoria de corto plazo.

En 1968, en la Universidad de Washington Ed Krebs aportó la primera idea sobre el mecanismo por el que el AMP cíclico produce efectos tan extensos. El AMP cíclico se une a una enzima que Krebs denominó proteína quinasa, dependiente del AMP cíclico o proteína quinasa A (porque fue la que se descubrió primero) y la pone en acción. Las quinasas modifican las proteínas agregándoles una

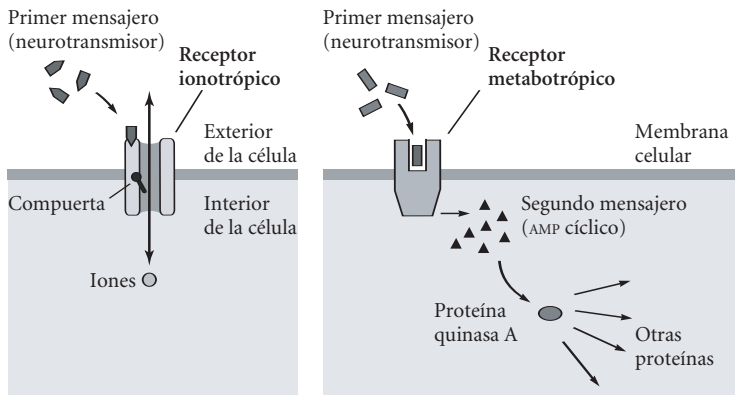


Figura 16.2. Las dos clases de receptores postuladas por Sutherland. Los receptores ionotrópicos (izquierda) producen cambios que duran unos milisegundos. Los receptores metabotrópicos (por ejemplo, los receptores de serotonina) actúan a través de segundos mensajeros (derecha). Producen cambios que duran segundos o minutos y se difunden a toda la célula.

molécula de fosfato, proceso que se conoce como fosforilación y que activa algunas proteínas y desactiva otras. Krebs descubrió que la fosforilación es un proceso rápidamente reversible y puede, por consiguiente, obrar como conmutador molecular activando o desactivando una proteína.

A continuación, Krebs se dedicó a averiguar cómo opera ese conmutador molecular. Descubrió que la proteína quinasa A es una molécula compleja compuesta por cuatro unidades: dos reguladoras y dos catalizadoras. Las unidades catalizadoras tienen la misión de efectuar la fosforilación, mientras que las unidades reguladoras habitualmente se “asientan” sobre ellas y las inhiben. En las unidades reguladoras hay sitios específicos que se acoplan al AMP cíclico. Cuando en una célula aumenta la concentración de AMP cíclico, las unidades reguladoras se unen a las moléculas que están en exceso. Ese proceso cambia su forma y lleva a que se desprendan de las unidades catalizadoras, dejándolas libres para fosforilar las proteínas blanco.

Todos estos hechos nos plantearon un interrogante decisivo: ¿el mecanismo descubierto por Sutherland y Krebs era algo específico de la acción de las hormonas sobre las células grasas y musculares o podía intervenir en el caso de otros transmisores, incluso en los que actuaban en el cerebro? Si esto era cierto, podía tratarse del misterioso mecanismo utilizado en la transmisión sináptica.

A esta altura de las investigaciones, nos ayudaron los trabajos de Paul Greengard, talentoso bioquímico que también tenía formación en fisiología y que se había trasladado poco tiempo antes a la Universidad de Yale, después de haberse desempeñado como director de bioquímica en el departamento de investigación de los Laboratorios Geigy. Antes de incorporarse a Yale, Greengard trabajó durante un año en el departamento de Sutherland. Consciente de la importancia que podía tener un nuevo mecanismo de señalización en el cerebro, en 1970 comenzó a clasificar los receptores metabotrópicos del cerebro de ratas. Se produjo entonces una coincidencia maravillosa que nos vinculó a Arvid Carlsson, Paul Greengard y a mí en un itinerario científico que en el año 2000 habría de llevarnos a Estocolmo para compartir el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por nuestras investigaciones sobre la transformación (transducción) de señales en el sistema nervioso.

En 1958, Arvid Carlsson, eminente farmacólogo sueco, descubrió que la dopamina era un transmisor del sistema nervioso. Trabajando con conejos, demostró luego que si la concentración de dopamina disminuye, el animal exhibe síntomas similares a los del mal de Parkinson. Cuando Greengard comenzó a estudiar los receptores metabotrópicos del cerebro, comenzó por un receptor de la dopamina y descubrió que estimulaba una enzima que aumenta la cantidad de AMP cíclico y activa la proteína quinasa A en el cerebro!

Basándonos en estos indicios, Jimmy Schwartz y yo descubrimos que el sistema de señales vinculado con el AMP cíclico como segundo mensajero también puede ser activado por la serotonina durante la sensibilización. Como ya hemos visto, una descarga aplicada en la cola de *Aplysia* activa las interneuronas moduladoras que liberan serotonina. A su vez, la serotonina incrementa durante unos minutos (figura 16.3) la producción de AMP cíclico en las terminales presinápticas de las neuronas sensoriales. El cuadro se completaba: el aumento del AMP cíclico dura más o menos lo mismo que el lento potencial sináptico, el incremento de la tenacidad sináp-

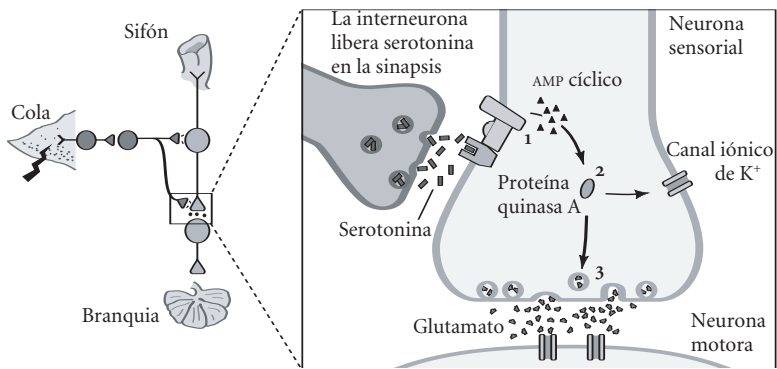


Figura 16.3. Etapas bioquímicas de la memoria de corto plazo. Una descarga sobre la cola de *Aplysia* activa una interneurona que libera el mensajero químico serotonina en la sinapsis. Después de haber cruzado la hendidura sináptica, la serotonina se une a un receptor de la neurona sensorial, lo que causa la producción de AMP cíclico (1). El AMP cíclico deja libre la unidad catalizadora de la proteína quinasa A (2). La unidad catalizadora de la proteína quinasa A aumenta la cantidad liberada del neurotransmisor glutamato (3).

tica entre las neuronas sensoriales y motoras y la respuesta comportamental incrementada del animal ante la descarga aplicada.

La primera confirmación de que el AMP cíclico interviene en la formación de la memoria de corto plazo ocurrió en 1976, cuando Marcello Brunelli, un investigador italiano posdoctorado, se incorporó a nuestro laboratorio. Brunelli se encargó de verificar que cuando la serotonina indica a las neuronas sensoriales que deben incrementar la concentración de AMP cíclico, las células aumentan la cantidad de glutamato liberado en las terminales. Inyectamos directamente AMP cíclico en una célula sensorial de *Aplysia* y comprobamos que la cantidad de glutamato liberada aumentaba notablemente y, por consiguiente, también la tenacidad de la sinapsis entre ella y las neuronas motoras. De hecho, la inyección de AMP cíclico simulaba a la perfección la intensidad sináptica aumentada que se obtenía aplicando serotonina a las neuronas sensoriales o aplicando una descarga a la cola del animal. Este experimento notable no sólo vinculaba el AMP cíclico con la memoria de corto plazo, sino que constituía el primer indicio sobre los mecanismos moleculares del aprendizaje. Una vez identificados los componentes moleculares fundamentales de la memoria de corto plazo, podíamos utilizarlos para estimular la formación de recuerdos.

En 1978, Jimmy y yo comenzamos a colaborar con Greengard. Los tres queríamos averiguar si el efecto del AMP cíclico sobre la memoria de corto plazo se produce a través de la proteína quinasa A. Separamos la molécula de proteína e inyectamos en una neurona sensorial sólo la unidad catalizadora, que habitualmente lleva a cabo la fosforilación. Descubrimos así que esa unidad tiene exactamente el mismo efecto del AMP cíclico: refuerza la conexión sináptica aumentando la liberación de glutamato. Luego, para verificar que estábamos en el camino correcto, inyectamos un inhibidor de la proteína quinasa A en una neurona sensorial y comprobamos que impedía que la serotonina incrementara la liberación de glutamato. Una vez comprobado que el AMP cíclico y la proteína quinasa A son necesarios y suficientes para reforzar las conexiones entre neuronas sensoriales y motoras, estábamos en condiciones de identificar los primeros eslabones de la cadena de sucesos bioquímicos que permiten almacenar los recuerdos de corto plazo (figura 16.4).

No obstante, ninguno de esos hechos nos indicaba de qué modo la serotonina y el AMP cíclico generan el lento potencial sináptico que nos interesaba, ni explicaba cómo se relaciona ese potencial sináptico con la mayor liberación de glutamato. En 1980, me encontré con Steven Siegelbaum en París, donde me hallaba dictando una serie de seminarios en el Collège de France. Steve era un biofísico de grandes dotes técnicas especializado en el estudio de los canales iónicos. Nos llevamos muy bien y quiso el destino que él acabara de aceptar un puesto en el departamento de farmacología de Columbia. Por consiguiente, decidimos reunir nuestras fuerzas cuando llegara a Nueva York y estudiar la naturaleza física del lento potencial sináptico que nos preocupaba.

Steve descubrió uno de los blancos o destinos del AMP cíclico y de la proteína quinasa A: un canal iónico de potasio de las neuronas sensoriales que responde a la serotonina. Lo bautizamos como canal S porque responde a la serotonina y porque lo había descubierto Steve Siegelbaum. El canal está abierto cuando la neurona está en reposo y hace un aporte al potencial de membrana en reposo. Steve descubrió que el canal está presente en las terminales presinápticas y que podía hacer que se cerrara aplicando serotonina (primer mensajero) en la parte externa de la membrana celular o aplicando AMP cíclico (segundo mensajero) o proteína quinasa A en el interior. El cierre del canal iónico de potasio da origen al potencial sináptico lento que en un principio había atraído nuestra atención sobre el AMP cíclico.

El cierre del canal también contribuye a incrementar la cantidad de glutamato que se libera. Cuando está abierto, el canal –junto con otros canales de potasio– hace su aporte al potencial de membrana en reposo y favorece el desplazamiento del potasio hacia el exterior durante el tramo descendente del potencial de acción. Cuando la serotonina lo cierra, en cambio, los iones fluyen más lentamente hacia el exterior de la célula, lo que prolonga el tramo descendente y aumenta levemente la duración del potencial de acción. Steve comprobó que la prolongación del potencial de acción brinda más tiempo para que los iones de calcio ingresen a las terminales presinápticas, y el calcio, como había demostrado Katz en la sinapsis del calamar, es esencial para que se libere glutamato. Además, el

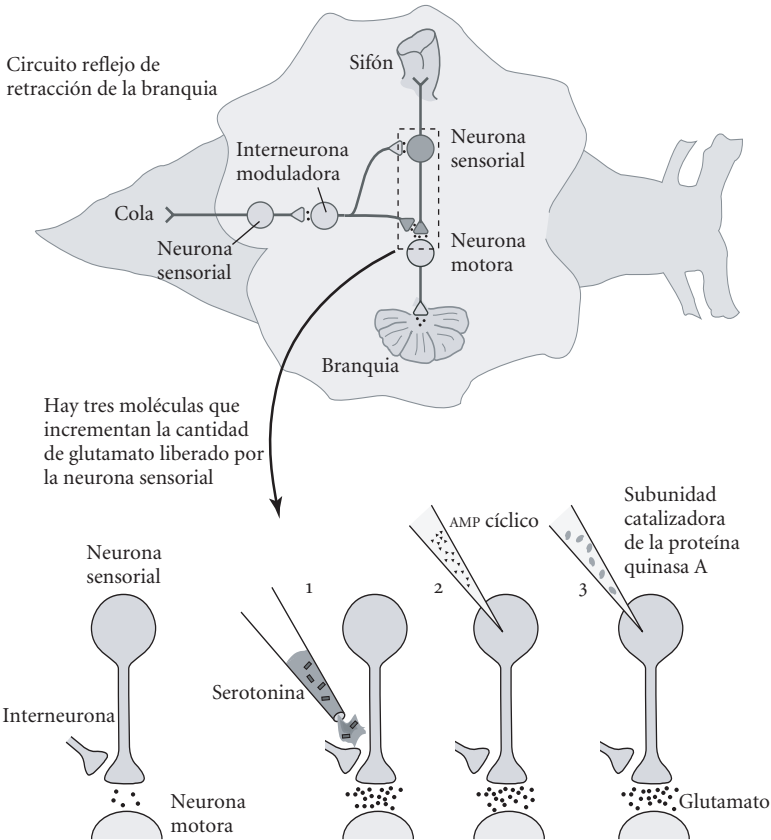


Figura 16.4. Moléculas que intervienen en la memoria de corto plazo. La aplicación de serotonina a la terminal de una neurona sensorial (1), la inyección de AMP cíclico en la neurona (2) y la inyección de la porción catalizadora de la proteína quinasa A (3) aumentan la cantidad de glutamato liberado. Este hecho sugiere que cada una de estas tres sustancias forma parte de la vía correspondiente a la memoria de corto plazo.

AMP cíclico y la proteína quinasa A actúan directamente sobre la maquinaria de las vesículas sinápticas y estimulan así aun más la liberación de glutamato.

Estos resultados tan interesantes con respecto al AMP cíclico se complementaron al poco tiempo con estudios genéticos sobre el aprendizaje en la mosca de la fruta, especie predilecta de los investigadores durante más de medio siglo. Thomas Hunt Morgan, de

Columbia, empezó a utilizar la mosca de la fruta – *Drosophila*– como organismo ideal para las investigaciones genéticas por su pequeño tamaño y su breve ciclo reproductivo (doce días). Fue una decisión feliz, porque la *Drosophila* tiene sólo cuatro pares de cromosomas (los seres humanos tienen veintitrés), característica que facilita los estudios genéticos. Desde hacía mucho tiempo era evidente que muchos rasgos físicos de los animales son hereditarios, como la forma corporal, el color de los ojos y la velocidad, entre otros. Si las características externas se heredan, ¿se heredarán también las mentales que dependen del cerebro? ¿Desempeñan los genes algún papel en procesos mentales como la memoria?

El primer investigador que se abocó a resolver esta cuestión con técnicas modernas fue Seymour Benzer, del Instituto Tecnológico de California. En 1967, inició una serie de experimentos brillantes ideados para producir mutaciones o cambios aleatorios en genes individuales. Luego, estudió el efecto de esas mutaciones sobre el aprendizaje y la memoria. Para estudiar la memoria de la mosca de la fruta, sus discípulos Chip Quinn y Yadin Dudai utilizaron un protocolo de condicionamiento clásico. Colocaron las moscas en una cámara pequeña y les presentaron dos olores en sucesión. Luego, aplicaron una descarga eléctrica a las moscas en presencia del olor 1, enseñándoles así que evitaran el olor. Más tarde, las colocaron en otra cámara en la que las fuentes de los dos olores estaban ubicadas en extremos opuestos. Las moscas condicionadas evitaron acercarse al extremo que emitía el olor 1 y se agolparon en el extremo que emitía el olor 2.

Este procedimiento permitió a Quinn y a Dudai identificar a las moscas que no tenían la capacidad de recordar que el olor 1 anunciaba una descarga. En 1974 habían estudiado ya miles de moscas e identificado el primer mutante con una memoria de corto plazo defectuosa. Benzer lo llamó *dunce* [estúpido]. En 1981, otro discípulo de Benzer, Duncan Byers, tomó como modelo las investigaciones sobre *Aplysia* y comenzó a estudiar la vía del AMP cíclico en el mutante *dunce*. Descubrió así una mutación en el gen responsable de la eliminación del AMP cíclico. Como consecuencia de ese defecto, la mosca acumula un exceso de esa sustancia y sus sinapsis se saturan presumiblemente, lo que las torna insensibles a cambios ul-

riores y les impide funcionar en forma óptima. Más tarde, se hallaron otras mutaciones de genes que controlan la memoria. Todas ellas afectaban la vía del AMP cíclico.

Los resultados hallados en *Aplysia* y en *Drosophila* –dos animales experimentales muy distintos, estudiados con enfoques dispares para investigar tipos de aprendizaje diferentes– se confirmaban mutuamente y eran tranquilizadores. En conjunto, dejaban en claro que los mecanismos celulares que sustentan formas simples de memoria implícita son probablemente los mismos en muchas especies animales, incluso en los seres humanos, y en muchas formas diferentes de aprendizaje, porque son mecanismos que se conservaron a lo largo de la evolución. La bioquímica y la biología molecular habrían de transformarse más tarde en poderosas herramientas para poner en evidencia las características comunes de la maquinaria biológica de organismos diferentes.

Los descubrimientos realizados en *Aplysia* y *Drosophila* confirmaron además un importante principio biológico: la evolución no necesita moléculas nuevas y especializadas para producir un mecanismo adaptativo. La vía del AMP cíclico no es algo exclusivo del almacenamiento de la memoria, ni siquiera es exclusiva de las neuronas, como había demostrado Sutherland: el intestino, los riñones y el hígado también utilizan la vía del AMP cíclico para producir cambios metabólicos persistentes. De hecho, de todos los segundos mensajeros, probablemente el AMP cíclico sea el más primitivo. Es el más importante y, en algunos casos, el único sistema de segundo mensajero de organismos unicelulares como la bacteria *E. coli*, en la que actúa para producir la señal de hambre. Por consiguiente, las acciones bioquímicas que sustentan la memoria no surgieron específicamente para ella. Por el contrario, las neuronas echaron mano de un sistema de señalización eficaz que otras células utilizaban con otros fines y lo usaron para producir los cambios de la tenacidad sináptica necesarios para almacenar los recuerdos.

Como bien dijo el genetista molecular François Jacob, la evolución no es un inventor original que se pone a resolver problemas nuevos mediante soluciones totalmente novedosas. Le evolución recurre a lo que ya está a su alcance: utiliza el mismo conjunto de

genes una y otra vez de manera ligeramente distinta. Opera variando las condiciones existentes, escogiendo entre las mutaciones aleatorias de la estructura de los genes, que dan origen a variaciones leves de una proteína o a variaciones del modo en que la proteína se despliega en las células. La mayor parte de las mutaciones son inocuas e, incluso, perjudiciales, y no perduran. Sólo tienen probabilidad de conservarse las raras mutaciones que mejoran la capacidad de supervivencia y de reproducción de un individuo. El propio Jacob lo expresó así:

A menudo se ha comparado el funcionamiento de la selección natural con el trabajo de un ingeniero. Sin embargo, esa comparación no es feliz. En primer lugar, [...] el ingeniero trabaja conforme a un plan previo. En segundo lugar, el ingeniero que idea una estructura nueva no recurre necesariamente a otras anteriores. La bombilla eléctrica no proviene de la vela ni el motor de reacción es un descendiente del de combustión. [...] Por último, los objetos totalmente nuevos que produce el ingeniero, al menos el buen ingeniero, alcanzan el nivel de perfección que permite la tecnología de su época.

A diferencia del ingeniero, la evolución no produce innovaciones a partir de cero. Trabaja con lo que ya existe, ya sea transformando un sistema para que cumpla una función nueva o combinando varios sistemas para generar otro más complejo. Si de todos modos uno deseara usar una comparación, habría que decir que ese proceso no se parece a la ingeniería sino al bricolaje. Mientras que el trabajo de ingeniería exige los materiales y las herramientas que corresponden exactamente al proyecto, el bricolaje recurre a trastos viejos. [...] Para construir un objeto viable, el *bricoleur* usa lo que encuentra al alcance de la mano: cartones viejos, trozos de cuerda, de madera o de metal. Elige un objeto que por casualidad guardó en el taller y le da una función imprevista. Con una vieja rueda de automóvil hará un ventilador, con una mesa rota, una sombrilla.

En los organismos vivos, las capacidades nuevas se generan modificando levemente moléculas ya existentes y ajustando su interac-

ción con otras moléculas también existentes. Durante mucho tiempo se creyó que los procesos mentales de los seres humanos eran únicos, y por ese motivo algunos de los primeros investigadores del cerebro esperaban hallar muchas clases nuevas de proteínas en lo más recóndito de la materia gris. En cambio, hemos descubierto muy pocas proteínas específicas del cerebro humano y ningún sistema de señales exclusivamente suyo. Casi todas las proteínas cerebrales tienen parientes que cumplen funciones similares en otras células del cuerpo. Incluso las proteínas que se emplean en procesos específicamente cerebrales, como las que actúan como receptores de los neurotransmisores, no son exclusivas del cerebro. Todo lo viviente está compuesto por los mismos elementos, incluso el sustrato de nuestros pensamientos y de nuestros recuerdos.

Hice una descripción somera de las primeras ideas coherentes sobre la biología celular de la memoria de corto plazo en un libro titulado *Cellular basis of behavior* [Fundamentos celulares del comportamiento], publicado en 1976. Exponía allí mi convicción –prácticamente un manifiesto– de que para comprender el comportamiento era necesario utilizar el mismo tipo de enfoque reduccionista radical que había sido tan eficaz en otros campos de la biología. En esa misma época, Steve Kuffler y John Nicholls publicaron *De la neurona al cerebro*,* obra en la que subrayaban la potencia del enfoque celular. Recurrían ellos a la biología celular para explicar el funcionamiento de las células nerviosas y la formación de los circuitos cerebrales, y yo la utilizaba para vincular el cerebro con el comportamiento. Steve también intuyó esa relación y vio que la neurobiología estaba en condiciones de dar otro paso de gran importancia.

Por ese motivo, en agosto de 1980 me sentí muy complacido cuando se nos presentó la ocasión de viajar juntos. Nos habían invitado a Viena para recibirnos como miembros honorarios de la Sociedad Austríaca de Fisiología. Steve había huido de Viena en 1938. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena, nos presentó

* *From neuron to brain* [trad. esp.: *De la neurona al cerebro*, Barcelona, Reverté, 1982]. [N. de la T.]

Wilhelm Auerwald, pretencioso profesor que había aportado muy poco a la ciencia y que actuaba como si nada fuera de lo común hubiera obligado a esos dos hijos de la ciudad a huir del país. Alegremente, dijo que Kuffler había asistido a la Facultad de Medicina de Viena y que yo había vivido en Severingasse, a la vuelta de la esquina de la universidad. Su silencio acerca de nuestra historia en Austria fue más que elocuente. Ni Steve ni yo replicamos nada con respecto a su presentación.

Dos días después, tomamos en el Danubio un barco que iba de Viena a Budapest, ciudad en la que asistimos a las Jornadas Internacionales de Fisiología. Fue el último congreso importante al que asistió Steve. Dictó una conferencia extraordinaria. Poco después, en octubre de 1980, murió de un ataque cardíaco en su casa de fin de semana de Woods Hole, Massachusetts, al volver de nadar.

Como la mayor parte de la comunidad dedicada a las ciencias neurales, la noticia me conmovió. Todos le debíamos mucho y de alguna manera dependíamos de él. Jack McMahan, uno de los discípulos que más apego le tenía, expresó lo que muchos sentíamos: “¿Cómo pudo hacernos esto?”

Ese año yo estaba a cargo de la presidencia de la Sociedad en Pro de la Neurociencia y era responsable del comité organizador de la conferencia anual, que se llevaría a cabo en noviembre. La reunión se realizó en Los Ángeles pocas semanas después de la muerte de Steve y asistieron a ella alrededor de mil especialistas en neurociencia. David Hubel pronunció un notable panegírico de él ilustrado con diapositivas, en el que puso de manifiesto todo lo que había hecho y todo lo que había significado para nosotros el clarividente, sagaz y generoso Steve. No creo que en los Estados Unidos ningún otro científico posterior haya tenido en tanta influencia como Steve Kuffler ni haya sido tan apreciado por todos. Jack McMahan se encargó de recopilar un volumen póstumo en su honor; en el artículo que me correspondió, afirmé lo siguiente: “Al escribir estas palabras, siento cuán presente está Steve entre nosotros. Después de Alden Spencer, es el colega fallecido que más recuerdo y más extraño”.

La muerte de Steve Kuffler señaló el fin de una era en la que los que nos dedicábamos a la neurociencia éramos todavía relativamente pocos y concebíamos la célula como unidad de la organiza-

ción cerebral. Después de la muerte de Steve, la biología molecular y la neurociencia se fusionaron, circunstancia que amplió enormemente el campo de investigaciones y aumentó el número de científicos dedicados a él. Mi propia carrera refleja ese cambio: en gran medida terminé mis investigaciones celulares y bioquímicas sobre el aprendizaje y la memoria en 1980. En esa época, tenía bastante claro ya que la acción de la serotonina en respuesta a un único ensayo de aprendizaje –incremento del AMP cíclico y mayor liberación de transmisor– sólo duraba unos minutos. En la facilitación de largo plazo, que duraba días y semanas, debían intervenir otros factores, tal vez cambios en la expresión de genes y modificaciones anatómicas. En consecuencia, me dediqué a estudiar los genes.

Estaba preparado para dar ese paso. La memoria de largo plazo empezaba a encender nuevamente mi imaginación. ¿Cómo es posible que recordemos sucesos de la infancia durante el resto de la vida? La madre de Denise, Sara Bystryn, que transmitió a mi esposa y a su hermano Jean-Claude, así como a sus cónyuges e hijos, el gusto por el arte decorativo –muebles, vasos y lámparas *art nouveau*– no solía hablarme de ciencia. No obstante, debe haber percibido que estaba a punto de abordar los genes y la memoria de largo plazo.

Cuando cumplí 50 años, el 7 de noviembre de 1979, me regaló un bellissimo vaso vienés de Teplist (figura 16.5) con esta dedicatoria:



Figura 16.5. El vaso de Teplist.
(Colección privada de Eric Kandel.)

Querido Eric:

Este vaso de Teplist
el paisaje de los bosques de Viena
la nostalgia que emana
de los árboles
las flores
la luz
y el ocaso
te traerán recuerdos
de otros tiempos
remebranzas de la niñez.
Así, cuando trotes
por el bosque de Riverdale,
irás arropado en la nostalgia
de los bosques vieneses.
Y por un instante
olvidarás los sucesos
de la vida cotidiana.

Con amor,
Sara

De algún modo, Sara Bystryn definió la tarea que tenía por delante.

En sus reflexiones sobre los estudios genéticos de bacterias, François Jacob distinguió dos categorías de investigación científica: la ciencia diurna y la ciencia nocturna. La ciencia diurna es racional, lógica y pragmática, se lleva a cabo mediante experimentos ideados con precisión. “La ciencia diurna utiliza razonamientos que encajan entre sí como ruedas de un engranaje y alcanza resultados que tienen la fuerza de la certidumbre”, escribió. Por el contrario, la ciencia nocturna “es una especie de taller de lo posible en el que se forjan los materiales de la ciencia. Un ámbito en el que las hipótesis adquieren la forma de presentimientos vagos, sensaciones brumosas”.

A mediados de la década de 1980, mi sensación era que nuestras investigaciones sobre la memoria de corto plazo en *Aplysia* se acercaban ya al umbral de la ciencia diurna. Habíamos conseguido rastrear una respuesta simple aprendida de *Aplysia* hasta las neuronas y las sinapsis mediadoras, y habíamos descubierto que el aprendizaje genera la memoria de corto plazo mediante cambios transientes en la tenacidad de las conexiones sinápticas existentes entre las neuronas sensoriales y las motoras. Esas modificaciones de corto plazo están mediadas por proteínas y otras moléculas que ya están presentes en la sinapsis. Habíamos comprobado ya que el AMP cíclico y la proteína quinasa A aumentan la cantidad de glutamato liberado en las terminales de las neuronas sensoriales y que ese aumento es el elemento clave para la formación de la memoria de corto plazo. En suma, *Aplysia* constituía para nosotros un sistema experimental cuyos componentes moleculares podíamos manipular experimentalmente de manera lógica.

Quedaba, sin embargo, un misterio fundamental en la biología molecular de la memoria: ¿cómo se transforman los recuerdos de corto plazo en recuerdos duraderos, de largo plazo? Ese misterio fue para mí una criatura de la ciencia nocturna; me suscitaba cavilaciones románticas e ideas inconexas e insumió meses enteros en los que reflexioné cómo abordar una solución mediante experimentos diurnos.

Con Jimmy Schwartz habíamos descubierto que la formación de la memoria de largo plazo depende de la síntesis de nuevas proteínas. Tuve el palpito de que la memoria de largo plazo, que implica modificaciones perdurables de la intensidad sináptica, podía atribuirse a modificaciones de la maquinaria genética de las neuronas sensoriales. Ahondar esa vaga idea implicaba profundizar aun más nuestros estudios sobre la memoria, adentrándonos en el laberinto molecular de la neurona, acometiendo el núcleo mismo de la célula, donde residen los genes y los mecanismos que controlan su actividad.

En mis cavilaciones nocturnas, soñaba con dar el paso siguiente y utilizar las nuevas técnicas de la biología molecular para escuchar el diálogo entre los genes de las neuronas sensoriales y sus sinapsis. No pude decidirme a dar ese paso en momento más oportuno. Alrededor de 1980, la biología molecular se había transformado en la fuerza dominante y unificadora de la biología. Pronto habría de ejercer influencia también sobre la ciencia neural, para dar origen a una nueva ciencia de la mente.

¿Cómo adquirió tanta importancia la biología molecular, en especial la genética molecular? Sus orígenes datan de la década de 1850, cuando Gregor Mendel se dio cuenta de que la información hereditaria se transmite de los progenitores a la progenie por medio de unidades biológicas discretas que hoy en día llamamos genes. Alrededor de 1915, trabajando con la mosca de la fruta, Thomas Hunt Morgan descubrió que cada gen reside en un lugar específico o *locus* de los cromosomas. En las moscas y en otros organismos superiores los genes forman pares: un gen del par proviene de la madre y el otro, del padre. De este modo, la progenie recibe un ejemplar de cada gen de cada uno de sus padres. En 1942, el físico teórico Erwin Schrödinger, nacido también en Austria, dictó en Dublín una serie

de conferencias que luego se publicaron con el título *What Is Life?** En ese libro señalaba que los genes diferencian a una especie animal de otra y a los seres humanos de los animales. Los genes, escribió, confieren a los organismos sus características distintivas; codifican la información biológica de manera estable de suerte que es posible copiarla y transmitirla de manera fiable de una generación a otra. Así, cuando el par de cromosomas se separa, como ocurre durante la división celular, los genes de cada cromosoma deben copiarse exactamente para formar los genes del nuevo cromosoma. Los procesos cruciales de la vida –el almacenamiento de la información biológica y su transmisión de una generación a la siguiente– entrañan la replicación de los cromosomas y la expresión de los genes.

Las ideas de Schrödinger llamaron la atención de los físicos, de modo que algunos cambiaron su carrera por la biología. Por otra parte, contribuyeron a transformar una de las disciplinas biológicas fundamentales, la bioquímica, que dejó de ser una disciplina ocupada de las enzimas y la transformación de la energía (es decir, de cómo la célula produce energía y la utiliza) para convertirse en una disciplina que se ocupaba de la transformación de la información (cómo se copia, transmite y modifica la información en la célula). Desde esa nueva perspectiva, la importancia de los cromosomas y los genes radicaba en que son portadores de información biológica. En el año 1949 ya estaba claro que una cantidad de enfermedades neurológicas, como el mal de Parkinson y el de Huntington, así como varias enfermedades mentales, entre ellas la esquizofrenia y la depresión, tenían componentes genéticos. Por consiguiente, la naturaleza del gen se convirtió en la cuestión fundamental para toda la biología, incluso para la biología del cerebro.

¿Cuál es la naturaleza del gen? ¿Qué lo constituye? En 1944, Oswald Avery, Maclyn McCarty y Colin MacLeod del Rockefeller Institute hicieron un descubrimiento revolucionario: que los genes no están constituidos por proteínas, como creían los biólogos, sino por ácido desoxirribonucleico (ADN).

* La primera edición en castellano, con el título *¿Qué es la vida?*, fue publicada en 1947 por Espasa-Calpe, en Buenos Aires. Hay una edición posterior: Barcelona, Tusquets, 1983. [N. de la T.]

Nueve años después, en el número del 25 de abril de 1953 de la revista *Nature*, James Watson y Francis Crick presentaron su modelo de la estructura del ADN, hoy ya histórico. A partir de fotografías tomadas con rayos X por los biólogos estructurales Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, Watson y Crick dedujeron que el ADN está compuesto por dos largas hebras que se enrollan una sobre la otra formando una hélice doble. Sabiendo que cada una de las hebras está constituida por cuatro unidades que se repiten y se denominan nucleótidos o bases—adenina, timina, guanina y citosina—, supusieron que esas unidades son los elementos del gen que portan la información. Esa suposición los llevó al sorprendente descubrimiento de que las dos hebras del ADN son complementarias y que las bases de una hebra se aparean con bases específicas de la otra hebra: la adenina (A) de una hebra se aparea y se une exclusivamente con la timina (T) y la guanina (G) se aparea y se une exclusivamente con la citosina (C). El apareamiento de las bases en diversos puntos de las hebras las mantiene unidas en forma de hélice doble.

El descubrimiento de Watson y Crick dio un marco molecular a las ideas de Schrödinger, y así la biología molecular levantó vuelo. Tal como Schrödinger había dicho, la operación esencial de los genes es la replicación. Watson y Crick terminaron su clásico artículo con una frase ya célebre: “No se nos oculta que el apareamiento específico que hemos postulado sugiere de inmediato un posible mecanismo de copia del material genético”.

El modelo de la doble hélice muestra cómo se replican los genes. Cuando las dos hebras de ADN se separan durante el proceso de replicación, cada una de las hebras originales actúa como patrón o molde para que se forme la hebra complementaria hija. Puesto que la secuencia de los nucleótidos que contienen la información en la hebra o cadena progenitora ya existe, se deduce que la secuencia correspondiente a la hebra hija también está determinada: la adenina (A) se unirá con la timina (T) y la guanina (G) con la citosina (C). A su vez, la hebra hija puede servir de patrón para la formación de otra cadena. De este modo, cuando se divide la célula pueden formarse muchas réplicas fieles del ADN, y las copias pueden distribuirse a las células descendientes. Este mecanismo abarca todas las células del organismo, incluso las del espermatozoide y las del óvulo,

de modo que el organismo en su totalidad puede replicarse de generación en generación.

A partir de la idea que habían concebido para la replicación de genes, Watson y Crick sugirieron un mecanismo posible para la síntesis de proteínas. Puesto que cada gen determina la producción de una proteína en particular, pensaron que la secuencia de nucleótidos de cada gen contiene el código necesario para la producción de proteínas. Según la primera teoría propuesta, como ocurre en la replicación de los genes, el código genético correspondiente a las proteínas se “leería” dando origen a una copia complementaria de nucleótidos en una hebra de ADN. Trabajos posteriores demostraron, sin embargo, que en el caso de la síntesis de proteínas interviene una molécula intermediaria denominada ARN (ácido ribonucleico) mensajero. Como el ADN, el ARN mensajero es un ácido nucleico compuesto por cuatro bases o nucleótidos. Tres de ellos –la adenina, la guanina y la citosina– son los mismos nucleótidos del ADN, pero el cuarto, el uracilo, sólo aparece en el ARN reemplazando a la timina. Cuando se separan en el gen las dos hebras del ADN, una de ellas genera una hebra complementaria de ARN mensajero. Posteriormente, la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero se traduce en una proteína. De esta manera, Watson y Crick formularon el dogma fundamental de la biología molecular: el ADN genera ARN, y el ARN genera las proteínas.

El paso siguiente implicaba descifrar el código genético, las reglas de traducción de los nucleótidos del ARN mensajero que permiten generar los aminoácidos de las proteínas, incluso de las que son importantes para el almacenamiento de la memoria. Los primeros intentos serios en este sentido comenzaron en 1956, cuando Crick y Sydney Brenner intentaron descubrir cómo los cuatro nucleótidos del ADN podían codificar los veinte aminoácidos que constituyen las proteínas. Un sistema biunívoco, en el que cada nucleótido codificara un aminoácido, sólo permitiría obtener cuatro aminoácidos. Para producir veinte aminoácidos, razonó Brenner, el sistema tenía que estar constituido por tripletes, es decir, por combinaciones de tres nucleótidos. Sin embargo, las combinaciones posibles de tripletes no son veinte sino sesenta y cuatro. Brenner sugirió entonces que el código de tripletes debía ser un código degenerado (redun-

dante), en otras palabras, que varios tripletes de nucleótidos codifican el mismo aminoácido.

En 1961, Brenner y Crick probaron que el código genético está constituido por una serie de tripletes de nucleótidos, cada uno de los cuales contiene las instrucciones para formar un único aminoácido. Pero no indicaron qué tripletes corresponden a cada aminoácido. Poco después, durante ese mismo año, Marshall Nirenberg del NIH y Har Gohind Khorana, de la Universidad de Wisconsin, determinaron la relación codificadora. Verificaron la hipótesis de Brenner y Crick con herramientas bioquímicas y descifraron el código genético, estableciendo cuáles son las combinaciones de nucleótidos que codifican cada aminoácido.

A fines de la década de 1970, Walter Gilbert en Harvard y Frederick Sanger en Cambridge, Inglaterra, desarrollaron una nueva técnica bioquímica que permitía secuenciar el ADN rápidamente, es decir, leer segmentos enteros de secuencias de nucleótidos de ADN con relativa facilidad y determinar así cuál es la proteína codificada por un gen determinado. Fue un gran adelanto, pues permitió apreciar que tramos idénticos de ADN se presentan en distintos genes y codifican regiones idénticas o similares de una diversidad de proteínas. Esas regiones reconocibles, llamadas dominios, son mediadoras de la misma función biológica, cualquiera que sea la proteína en la que aparecen. Así, observando simplemente algunas secuencias de nucleótidos en un gen, los investigadores podían determinar importantes características del funcionamiento de la proteína codificada por el gen, por ejemplo, si se trataba de una quinasa, un canal iónico o un receptor. Además, comparando la secuencia de aminoácidos de distintas proteínas, podían establecer similitudes entre proteínas que aparecían en contextos muy diferentes, en distintas células del cuerpo o, incluso, en organismos muy dispares.

De esta labor de secuenciación y de comparación, surgió una suerte de esquema acerca del funcionamiento de las células y las señales que se transmiten entre ellas que constituyó un marco conceptual para la comprensión de muchos procesos de la vida. En particular, esas investigaciones mostraron una vez más que las distintas células —y los distintos organismos— están constituidos por el

mismo material. Todos los organismos multicelulares tienen la enzima que sintetiza el AMP cíclico; todos tienen quinasas, canales iónicos, y así sucesivamente. De hecho, la mitad de los genes que se expresan en el genoma humano también están presentes en animales invertebrados mucho más simples, como el gusano *C. elegans*, la mosca *Drosophila* y el caracol *Aplysia*. El genoma de los ratones coincide en un 90 por ciento con el humano, y el de los primates, en un 98 por ciento.

Otro avance decisivo de la biología molecular, posterior a la secuenciación del ADN, avance con el que yo ingresé en ese campo, fue el descubrimiento del ADN recombinante y la clonación de genes, técnicas que permitieron identificar genes, incluso los que se expresan en el cerebro, y determinar su función. El primer paso consiste en aislar en una persona, ratón o caracol el gen que se desea estudiar, es decir, el segmento de ADN que codifica una proteína determinada. La técnica consiste en localizar el gen dentro del cromosoma y recortarlo luego con tijeras moleculares: enzimas que cortan el ADN en lugares convenientes.

Luego, se hacen muchas copias del gen, proceso que se conoce como clonación. En la clonación, se unen los extremos del gen extirpado a tramos de ADN de otro organismo, como una bacteria, por ejemplo, para crear lo que se conoce como ADN recombinante porque un gen extraído del ADN de un organismo se recombina con el genoma de otro organismo. La división bacteriana, que se produce cada veinte minutos más o menos, en poco tiempo genera, por consiguiente, un gran número de copias idénticas del gen original. El paso final consiste en averiguar cuál es la proteína que codifica ese gen leyendo su secuencia de nucleótidos.

En 1972, Paul Berg, de la Universidad de Stanford, consiguió generar la primera molécula de ADN recombinante y en 1973 otros dos científicos, Herbert Boyer, de la Universidad de California, San Francisco, y Stanley Cohen, de Stanford, perfeccionaron la técnica de Berg para que permitiera clonar genes. Alrededor de 1980, Boyer consiguió introducir el gen que codifica la insulina humana en una bacteria, hazaña que permitió producir una cantidad ilimitada de insulina humana y dio origen a la industria de la biotecnología. Jim

Watson –uno de los descubridores de la estructura del ADN– habría de decir que esas nuevas tecnologías eran como “jugar a ser Dios”:

Después de haber descifrado el código genético, queríamos hacer algo equivalente a lo que actualmente hace un procesador de palabras: cortar, pegar y copiar ADN. [...] Sin embargo, una cantidad de descubrimientos realizados a fines de las décadas de 1960 y 1970 confluyeron sin que nadie se lo propusiera en 1973 y permitieron desarrollar la tecnología que llaman del “ADN recombinante”: la capacidad de editar el ADN. No fue un mero avance de las técnicas de laboratorio. De pronto, los investigadores podían armar moléculas de ADN “a medida”, creando algunas que nunca habían existido en la naturaleza. Podíamos “jugar a ser Dios” apoyándonos en los elementos moleculares de todas las formas de vida.

No pasó mucho tiempo hasta que los investigadores de la neurociencia –yo especialmente– se lanzaran sobre las notables herramientas y concepciones moleculares que se habían utilizado para analizar la función de los genes y las proteínas en las bacterias, las levaduras y las células que no eran neuronas, y las aplicaran al estudio del cerebro. Yo no tenía experiencia con ninguna de esas técnicas: en mi caso, todo era ciencia nocturna. Pero aun de noche, comprendí la potencia de la biología molecular.

18

Los genes de la memoria

Hubo tres circunstancias que ayudaron a transformar en ciencia diurna ese plan de aplicar la biología molecular al estudio de la memoria. La primera fue mi traslado en 1974 a la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Columbia para ocupar el cargo de Harry Grundfest, que se jubilaba. Era una situación atractiva para mí porque Columbia es una gran universidad, con una espléndida tradición en investigación médica, particularmente en neurología y psiquiatría. Fue fundada con el nombre de King's College en 1754, una de las cinco primeras instituciones universitarias de los Estados Unidos y la primera en otorgar un título en medicina. El factor decisivo, sin embargo, fue que Denise pertenecía al cuerpo docente de la facultad y habíamos comprado la casa de Riverdale porque quedaba cerca del campus. El traslado de NYU a Columbia, por consiguiente, acortó enormemente mis viajes diarios al trabajo y nos permitió llevar adelante carreras independientes pero pertenecer al mismo cuerpo docente.

La mudanza fue causa del segundo acontecimiento favorable: mi colaboración con Richard Axel (figura 18.1). Así como Grundfest había sido mi mentor durante la primera etapa de mi carrera biológica acicateándome para que estudiara las funciones cerebrales a escala celular, años después Jimmy Schwartz me había guiado durante la segunda etapa, en la QUE estudié la bioquímica de la memoria de corto plazo. De igual modo, Richard Axel me guió durante la tercera etapa, dedicada a estudiar el diálogo entre los genes de la neurona y las sinapsis, con miras a desentrañar la formación de la memoria de largo plazo.

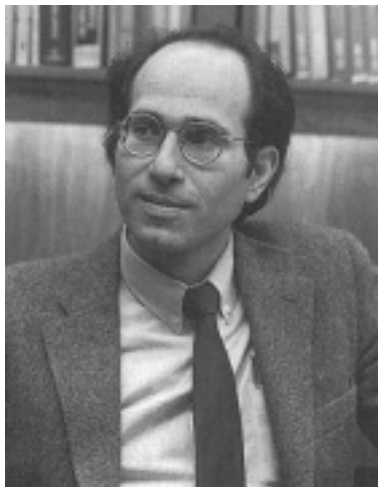


Figura 18.1. Richard Axel (nacido en 1946). Nos hicimos amigos durante los primeros años transcurridos en la Universidad de Columbia. Nuestra colaboración me permitió aprender biología molecular y a él lo llevó a interesarse por el sistema nervioso. En 2004, Richard y una de sus discípulas, Linda Buck (nacida en 1947), ganaron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por un trabajo, que ya es clásico, sobre el sentido del olfato. (Colección privada de Eric Kandel.)

Me encontré con Richard en 1977 durante una reunión de la comisión de profesores titulares. Cuando terminó la reunión, Richard se me acercó y me dijo: “Me estoy cansando de este tema de la clonación de genes. Quiero hacer algo sobre el sistema nervioso. Deberíamos hablar y tal vez podamos trabajar juntos sobre la biología molecular implícita en la actividad de caminar”. Semejante proposición no era ni tan pretenciosa ni tan ingenua como la que yo le había hecho a Harry Grundfest sobre mi ambición de estudiar los fundamentos biológicos del yo, el ello y el superyó. No obstante, me vi obligado a decirle que por el momento la marcha estaba fuera del alcance de la biología molecular. Y que tal vez un comportamiento simple de *Aplysia*, como la retracción de la branquia, la expulsión de tinta o la ovoposición fueran más fáciles de abordar.

A medida que lo conocía, llegué a darme cuenta de que Richard es una persona sumamente interesante, inteligente y generosa. En el libro que escribió sobre los orígenes del cáncer, Robert Weinberg hizo una excelente descripción de la curiosidad que lo caracteriza y de su incisivo intelecto:

Alto, desgarbado, cargado de espaldas, Axel tenía un rostro anguloso de expresión intensa que resaltaba aun más por el brillo del marco acerado de sus anteojos. [...] Era el origen de algo que

llamé el “síndrome de Axel”, fenómeno que sometí a minuciosas observaciones y luego describí alguna vez a miembros de mi laboratorio. Lo descubrí por primera vez en varias reuniones científicas a las que él asistió.

Axel se sentaba en la primera fila de la sala de conferencias escuchando atentamente cada palabra que se pronunciaba en el estrado. Cuando el orador terminaba, formulaba preguntas penetrantes y perspicaces que articulaba con palabras lentas y medidas, pronunciado cada sílaba con sumo cuidado y claridad. Siempre daba en el centro del blanco y descubría un punto débil en los datos aportados por el conferenciante o en sus argumentos. Enfrentar alguna de esas incisivas preguntas era muy inquietante para cualquiera que no estuviera plenamente seguro de la calidad científica de su labor.

Richard siempre usó anteojos de marco dorado pero, con excepción de este detalle, la descripción es exacta. Además de haber aportado el “síndrome de Axel” a los anales de las dolencias académicas, Richard hizo contribuciones importantes a la tecnología del ADN recombinante. Desarrolló un método para transferir cualquier gen a una célula desarrollada en cultivo de tejidos, técnica llamada co-transfección y que se utiliza mucho en la investigación y en la industria farmacéutica.

Además, era un gran amante de la ópera y al poco tiempo de conocernos fuimos juntos varias veces, siempre sin reservar entradas. La primera vez fue una representación de *La walkiria*, de Wagner. Como no teníamos entradas, Richard sugirió que ingresáramos al edificio por la entrada del subsuelo que lleva al garage. El acomodador que controlaba las entradas en esa puerta lo reconoció de inmediato y nos dejó pasar. Fuimos al pozo de la orquesta y allí nos quedamos, en la parte de atrás, hasta que las luces comenzaron a apagarse. En ese momento, otro acomodador que lo había reconocido se nos acercó y señaló dos asientos vacíos. Richard deslizó en su bolsillo algún dinero, cuya cantidad exacta jamás me reveló. La representación fue maravillosa aunque, de tanto en tanto, me cubría de sudor frío pensando que al día siguiente leería en el *New York Times* un suelto titulado “Descubren a dos profesores de Columbia sin entradas en el teatro Metropolitan”.

Poco después de iniciar nuestro trabajo en común, Richard preguntó a los miembros de su laboratorio: “¿Alguien quiere aprender neurobiología?” Sólo se ofreció Richard Scheller, quien se transformó en nuestro colaborador posdoctoral, decisión muy afortunada para nosotros porque se trataba de una persona creativa y audaz, como lo demostraba su voluntad de dedicarse a la investigación del cerebro. Sabía mucho, además, de ingeniería genética, a la que había hecho aportes técnicos importantes cuando aún estaba haciendo su doctorado, y me ayudó con gran generosidad para que aprendiera biología molecular.

Cuando con Irving Kupfermann investigamos la función comportamental de diversas células y conjuntos de células de *Aplysia*, hallamos dos conjuntos simétricos de neuronas, cada uno de los cuales contenía alrededor de doscientas células idénticas que llamamos células abolsadas [*bag cells*]. Irving descubrió que esas células liberan una hormona que inicia la ovoposición, comportamiento complejo e instintivo fijo. Los huevos de *Aplysia* se agrupan en largos rosarios gelatinosos, cada uno de los cuales contiene un millón de huevos o más. En respuesta a la acción de la hormona ovopositora, el animal proyecta una cadena de huevos desde un orificio del sistema reproductor, ubicado cerca de la cabeza. En ese momento, los ritmos cardíaco y el respiratorio se incrementan. Luego, *Aplysia* aferra con la boca el rosario de huevos proyectado hacia afuera y sacude la cabeza hacia adelante y hacia atrás para extraer totalmente el rosario del conducto reproductor, lo soba hasta formar una pelota y lo deposita sobre una roca o un alga.

Scheller consiguió aislar el gen que controla la postura de huevos y probó que codifica una hormona peptídica, corta cadena de aminoácidos que se expresa en las células abolsadas. Sintetizó la hormona peptídica, la inyectó en *Aplysia* y comprobó que desencadenaba el complejo ritual de ovoposición, descubrimiento extraordinario para la época pues demostraba que una única cadena corta de aminoácidos podía poner en acción una secuencia compleja de acciones comportamentales. El trabajo conjunto con Axel y Scheller sobre la biología molecular de un comportamiento complejo –la ovoposición– acicateó el interés de ellos en la neurobiología y me animó a seguir adentrándome en el laberinto de la biología molecular.

Nuestras investigaciones sobre el aprendizaje y la memoria de principios de la década de 1970 habían vinculado la neurobiología con el aprendizaje en el caso de un comportamiento simple. Los estudios realizados con Scheller y Axel comenzaron a fines de esa década y a Axel y a mí nos convencieron de que era posible reunir la biología molecular, la biología del cerebro y la psicología en una nueva disciplina que fuera la ciencia molecular del comportamiento. Expresamos esa convicción en el primer artículo que publicamos sobre la biología molecular de la ovoposición: “Describimos aquí un sistema experimental en *Aplysia* que es útil para estudiar la estructura, la expresión y la modulación de genes que codifican una hormona peptídica de función comportamental conocida”.

En el curso de ese proyecto conjunto, tuve que ponerme en contacto con la técnica de ADN recombinante, decisiva para mis trabajos posteriores sobre la memoria de largo plazo. Además, la colaboración con Axel fue el inicio de una importante amistad científica y personal. Por consiguiente, el 10 de octubre de 2004, cuatro años después de que me otorgaran el Premio Nobel, me enteré con enorme placer de que Richard y una de sus antiguas colaboradoras, Linda Buck, habían recibido el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus extraordinarios trabajos sobre neurobiología molecular. Habían hecho un descubrimiento sorprendente: que en el aparato olfativo de los ratones hay alrededor de mil receptores distintos para los olores. Después, emplearon esos receptores en investigaciones independientes para demostrar la precisión de las conexiones entre las neuronas del sistema olfativo.

El tercer suceso que me hizo avanzar en forma definitiva hacia la meta de desentrañar la biología molecular del aprendizaje y aplicarla al estudio de la memoria ocurrió en 1983, cuando Donald Fredrickson, recientemente nombrado presidente del Instituto Médico Howard Hughes, nos pidió a Schwartz, a Axel y a mí que formáramos el núcleo inicial de un grupo consagrado a la nueva ciencia de la mente: la cognición molecular. Cada grupo subvencionado por esa institución en las universidades y en otros centros de investigación del país lleva el nombre de la entidad en la que desarrolla sus actividades. Nosotros éramos el Instituto Médico Howard Hughes de Columbia.

Howard Hughes fue un industrial creativo y excéntrico que también producía películas, diseñaba aeroplanos y los piloteaba. Heredó de su padre un gran porcentaje de la empresa Hughes Tool, que utilizó para construir un inmenso imperio comercial. En la empresa de herramientas creó una división para la fabricación de aeroplanos, la Hughes Aircraft Company, que se transformó en una de las principales contratistas del departamento de Defensa. En 1953, donó la totalidad de la fábrica de aviones al Instituto Médico Howard Hughes, entidad que acababa de fundar. En 1984, ocho años después de la muerte de Hughes, el instituto se había transformado en la fuente de financiamiento privado más grande para la investigación biomédica en los Estados Unidos. En 2004, el legado del instituto ascendía ya a 11.000 millones de dólares y financiaba a 350 investigadores distribuidos en numerosas universidades del país. Entre ellos, unos cien pertenecían a la Academia Nacional de Ciencias y diez habían recibido el Premio Nobel.

El lema del instituto es: “Personas en lugar de proyectos”, porque su principio rector es que la ciencia florece cuando investigadores destacados cuentan con los recursos económicos y la flexibilidad intelectual necesaria para llevar a término audaces trabajos de vanguardia. En 1983, el instituto dio respaldo a tres iniciativas nuevas en la neurociencia, la genética y la regulación metabólica. Me invitaron a participar como investigador principal en el proyecto de neurociencia, oportunidad que tuvo consecuencias extraordinarias para mi carrera y la de Axel.

La creación del nuevo instituto nos dio ocasión de contratar a Tom Jessel y Gary Struhl, que trabajaban en Harvard, y de conseguir que no dejara Columbia Steven Siegelbaum, a punto de abandonarnos. Fueron dos incorporaciones muy valiosas para el grupo Hughes de Columbia y para el Centro de Neurobiología y Comportamiento. Jessel se perfiló rápidamente como la figura principal entre los que trabajaban sobre el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados. En una serie de estudios brillantes, consiguió establecer con exactitud los genes que confieren su identidad a las distintas células nerviosas de la médula espinal (las mismas que habían estudiado Sherrington y Eccles). Más tarde, demostró que esos genes también controlan la formación del axón y las sinapsis.

Siegelbaum, por su parte, aplicó su conocimiento y su intuición acerca de los canales iónicos a descubrir cómo esos canales controlan la excitabilidad de las células nerviosas y la tenacidad de las conexiones sinápticas, y cómo diversos neurotransmisores modulan su actividad. Por último, Struhl elaboró un ingenioso enfoque genético para *Drosophila* con el fin de averiguar cómo desarrolla ese insecto su forma corporal.

Con las herramientas que nos ofrecía la biología molecular y el apoyo del Instituto Médico Howard Hughes, podíamos abordar cuestiones relativas a los genes y a la memoria. Desde 1961 mi estrategia experimental había consistido en localizar una forma simple de memoria en el seno de una población neural tan pequeña como fuera posible y usar varios microelectrodos para rastrear la actividad de las células participantes. Pudimos registrar señales de una única célula sensorial o motora durante varias horas en el animal intacto, técnica más que suficiente para estudiar la memoria de corto plazo. Sin embargo, para la memoria de largo plazo debíamos estar en condiciones de hacer registros durante uno o varios días, situación que imponía un enfoque nuevo. Por ese motivo, opté por el cultivo de células sensoriales y motoras.

No es posible extraer células sensoriales y motoras de animales adultos y cultivarlas porque las células adultas no sobreviven bien en condiciones de cultivo. Es necesario, en cambio, extraer células del sistema nervioso de animales muy jóvenes y brindarles un medio en el que puedan desarrollarse hasta su forma adulta. El adelanto decisivo en este sentido fue obra de Arnold Kriegstein, médico que estaba haciendo su doctorado. Poco antes de que nuestro laboratorio se trasladara a Columbia, Kriegstein había conseguido criar *Aplysia* en el laboratorio desde la etapa embrionaria de los huevos hasta la adultez, tarea en la que los biólogos habían fracasado durante más de un siglo.

Durante su crecimiento, *Aplysia* pasa de una etapa de larva transparente que nada libremente en el agua y se alimenta de algas unicelulares a otra etapa de babosa juvenil que se alimenta de otro tipo de algas y reptas, una versión diminuta del animal adulto. Para llevar a cabo ese cambio radical de su forma corporal, la larva depende de

una especie determinada de algas y de la presencia de una sustancia química específica. Hasta entonces, nadie había observado esa metamorfosis en la naturaleza y nadie sabía, por consiguiente, en qué consistía el proceso. Kriegstein observó ejemplares juveniles silvestres de *Aplysia* y advirtió que descansaban a menudo sobre una especie determinada de algas. En el laboratorio, puso algunas larvas en presencia de esas algas y comprobó que se transformaban en las babosas juveniles (figura 18.2). Los que presenciamos el excepcional seminario que Kriegstein dictó en diciembre de 1973 no olvidaremos fácilmente su descripción de cómo las larvas buscan un alga roja llamada *Laurencia pacifica*, se asientan allí y extraen de ella las sustancias químicas necesarias para que se produzca la metamorfosis. Cuando Kriegstein mostró imágenes de la diminuta babosa juvenil, recuerdo haber pensado: “¡los jóvenes son siempre tan bellos!”.

Después del descubrimiento de Kriegstein, comenzamos a cultivar el alga en cuestión y pronto tuvimos todos los ejemplares juveniles necesarios para cultivar células del sistema nervioso. La tarea más importante que se planteaba a partir de ese momento estuvo a cargo de un ex alumno mío, Samuel Schacher, especialista en biología celular. Con ayuda de dos colaboradores ya doctorados, Schacher consiguió en poco tiempo cultivar individualmente neu-

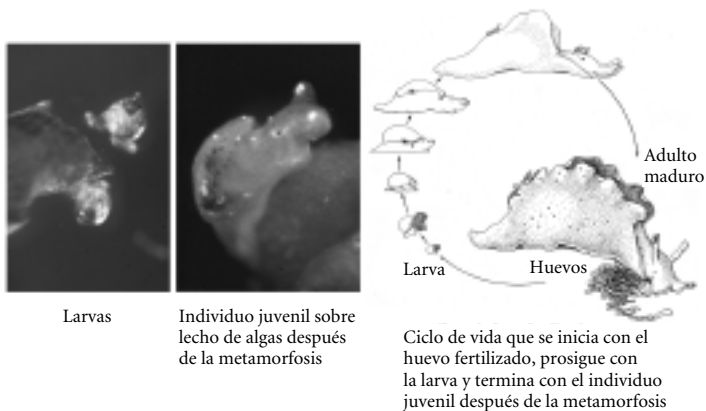


Figura 18.2. Ciclo de vida de *Aplysia*. Las larvas de *Aplysia* descansan sobre una determinada alga roja (*Laurencia pacifica*) y extraen de ella las sustancias químicas necesarias para la metamorfosis que las transforma en individuos juveniles. (Dibujo tomado de E. R. Kandel, *Cellular basis of behavior*, W. H. Freeman and Company, 1976.)

ronas sensoriales, motoras e interneuronas que tomaban parte en el reflejo de retracción de la branquia (figura 18.3).

En un cultivo de tejidos tuvimos así los elementos constitutivos de un circuito de aprendizaje, que nos permitió estudiar un componente del almacenamiento de la memoria concentrándonos en una única neurona sensorial y una única neurona motora. Los experimentos demostraron que esas neuronas sensoriales y motoras aisladas establecen las mismas conexiones sinápticas y exhiben en cultivo el mismo comportamiento fisiológico que tienen en el animal intacto. En estado natural, una descarga en la cola del animal activa interneuronas moduladoras que liberan serotonina, reforzando así las conexiones entre las neuronas sensoriales y las motoras. Como ya sabíamos que las interneuronas moduladoras liberan serotonina, después de algunos experimentos ni siquiera tuvimos que cultivarlas. Nos limitamos a inyectar serotonina cerca de las

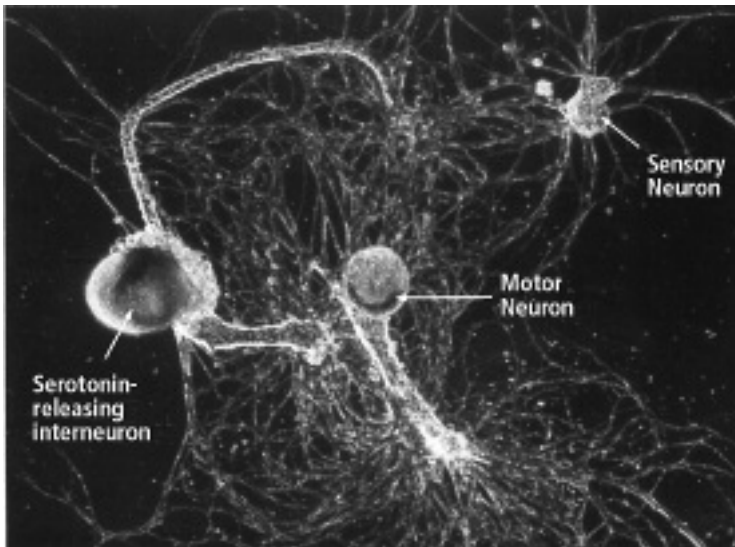


Figura 18.3. Utilización de células nerviosas aisladas desarrolladas en laboratorio para estudiar la memoria de largo plazo. Cultivadas en laboratorio, las neuronas sensoriales y motoras, así como las interneuronas moduladoras que liberan serotonina, forman sinapsis que reproducen la forma más simple del circuito mediador y modulador del reflejo de retracción de la branquia. Este sencillo circuito de aprendizaje –el primero que fue desarrollado en cultivo– permitió investigar la biología molecular de la memoria de largo plazo. (Cortesía de Sam Schacher.)

sinapsis entre las neuronas sensoriales y las motoras, es decir, en el sitio preciso en que las neuronas moduladoras se aproximan en el animal intacto a las neuronas sensoriales y liberan serotonina. Uno de los placeres más grandes que nos brinda el trabajo prolongado con un mismo sistema biológico radica en ver que los descubrimientos de hoy se transforman en las herramientas experimentales de mañana. Los años de investigación que habíamos dedicado a este circuito neural y nuestra habilidad para aislar las señales químicas clave que se transmitían entre las células y en su interior nos permitieron utilizar esas mismas señales para manipular el sistema y estudiarlo con mayor profundidad.

Descubrimos que una breve aplicación de serotonina reforzaba la conexión sináptica entre la neurona sensorial y la motora durante unos pocos minutos, aumentando la cantidad de glutamato liberada por la célula sensorial. Como ocurre en el animal intacto, ese breve reforzamiento de la tenacidad sináptica es funcional: no exige la síntesis de proteína. Por el contrario, la aplicación de cinco pulsos separados de serotonina, ideados para simular cinco descargas en la cola, refuerza la conexión sináptica durante varios días y causa el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas, lo que entraña un cambio anatómico que implica la síntesis de nueva proteína (figura 18.4). Comprobamos así que, incluso en cultivo, podíamos provocar el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas en la neurona sensorial, pero todavía nos quedaba por averiguar cuáles eran las proteínas que intervenían en la memoria de largo plazo.

En ese preciso instante, se cruzó en mi carrera de neurobiólogo una de las grandes empresas intelectuales de la biología moderna: el proceso que permitió desentrañar la maquinaria molecular que regula los genes, esa información hereditaria codificada que es fundamental para todas las formas de vida de la Tierra.

El proceso se inició en 1961, cuando François Jacob y Jacques Monod del Instituto Pasteur de París publicaron un artículo titulado “Mecanismos genéticos regulatorios en la síntesis de proteína”. Utilizando bacterias como sistema modelo, los dos científicos franceses descubrieron un hecho sorprendente: que es posible regular

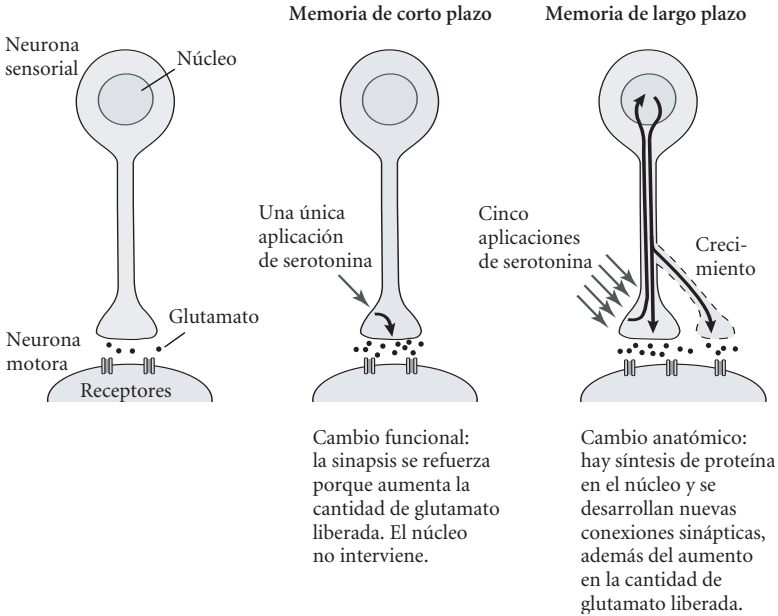


Figura 18.4. Los cambios que sustentan la memoria de corto plazo y la de largo plazo en un único par integrado por una neurona sensorial y otra motora.

los genes, es decir, que se los puede activar y desactivar como se enciende y se apaga una llave eléctrica.

Jacob y Monod dedujeron de ese hecho algo que hoy sabemos a ciencia cierta: que incluso en un organismo complejo como el ser humano, casi todos los genes del genoma están presentes en cada célula. Toda célula contiene en su núcleo todos los cromosomas del organismo y, por consiguiente, todos los genes necesarios para dar origen al organismo entero. Esa inferencia planteaba una cuestión de gran importancia biológica: ¿por qué razón los genes no funcionan de manera idéntica en todas las células del cuerpo? Jacob y Monod propusieron una teoría que luego se comprobó, a saber, que una célula hepática es hepática y una célula cerebral es cerebral porque en cada tipo de célula sólo están activados o expresados algunos genes; todos los otros están desactivados o reprimidos. Así, cada tipo de célula contiene un conjunto exclusivo de proteínas que es un subconjunto de todas las proteínas que la célula puede, en poten-

cia, sintetizar. Ese conjunto característico de proteínas le permite cumplir con sus funciones biológicas específicas.

Los genes se activan y se desactivan según sea necesario para el funcionamiento óptimo de la célula. Algunos genes están reprimidos durante la mayor parte de la vida del organismo; otros, como los que participan en la producción de energía, están siempre activados o expresados porque las proteínas que codifican son imprescindibles para sobrevivir. No obstante, en todos los tipos de células hay ciertos genes que se expresan en determinados momentos, mientras que otros se activan y se desactivan en respuesta a señales internas del cuerpo o externas del medio ambiente. Todas estas ideas hicieron que una noche se encendiera una lamparita en mi cerebro: ¿qué es el aprendizaje sino un conjunto de señales sensoriales provenientes del medio ambiente? ¿Y qué son las distintas formas de aprendizaje sino el resultado de diferentes tipos o perfiles de señales sensoriales?

Ahora bien, ¿qué tipo de señales regulan la actividad de los genes? ¿Cómo se activan y desactivan los genes? Jacob y Monod descubrieron que en las bacterias los genes se activan y desactivan por obra de otros genes. Ese hecho los llevó a distinguir entre genes efectores y genes reguladores. Los genes efectores codifican proteínas efectoras —enzimas y canales iónicos—, que son mediadoras de funciones celulares específicas. Los genes reguladores, en cambio, codifican proteínas llamadas reguladoras porque activan o desactivan genes efectores. Llegados a este punto, Jacob y Monod se preguntaron: ¿cómo actúan las proteínas de los genes reguladores sobre los genes efectores? Postularon que en el ADN de cada gen efector hay una región que codifica una proteína determinada, pero que también hay una región de control, una región específica que hoy se conoce con el nombre de promotor. Las proteínas reguladoras se unen al promotor del gen efector y determinan así si éste habrá de activarse o no.

Antes de que el gen efector se active, es necesario que las proteínas reguladoras lleguen al promotor y contribuyan a separar las dos hebras de ADN del gen. Entonces, una de las cadenas separadas genera el correspondiente ARN mensajero mediante un proceso que se denomina transcripción. El ARN mensajero lleva las instrucciones del gen

para sintetizar proteína desde el núcleo de la célula al citoplasma, donde unas estructuras denominadas ribosomas traducen el ARN mensajero en proteína. Una vez expresado el gen, las dos hebras de ADN se unen nuevamente y el gen queda ocioso hasta la próxima vez que las proteínas reguladoras inician una transcripción.

Jacob y Monod no sólo esbozaron una teoría general sobre la regulación de genes sino que descubrieron, además, los primeros reguladores de la transcripción génica. Hay dos tipos de reguladores: los represores, genes que codifican las proteínas que desactivan genes, y –según demostraron trabajos posteriores– los activadores, que codifican las proteínas que activan genes. Mediante razonamientos brillantes y experimentos genéticos sagaces, Jacob y Monod descubrieron que si la vulgar bacteria intestinal *E. coli* tiene abundante provisión de cierto alimento, la lactosa, entonces activa el gen correspondiente a una enzima que degrada la lactosa para poder consumirla. Cuando no hay lactosa presente, el gen correspondiente a esa enzima digestiva se desactiva. ¿Cómo se produce ese proceso?

Monod y Jacob hallaron que en ausencia de lactosa el gen represor codifica una proteína que se une al promotor del gen correspondiente a la enzima digestiva, impidiendo así su transcripción. Cuando volvieron a poner lactosa en el medio de cultivo de la bacteria, la lactosa penetró en la célula y se unió a las proteínas represoras, de modo que éstas liberaron al promotor. Por consiguiente, el promotor libre quedaba en condición de unirse a las proteínas codificadas por un gen activador. En esta situación, las proteínas activadoras promueven la acción del gen efector y se produce la enzima que metaboliza la lactosa.

Esas investigaciones demostraron que *E. coli* ajusta la tasa de transcripción de determinados genes en respuesta a indicios del ambiente. Estudios posteriores revelaron que cuando una bacteria se encuentra en presencia de bajas concentraciones de glucosa, responde sintetizando AMP cíclico, sustancia que desencadena un proceso que le permite consumir otro tipo de azúcar.

Para mí, fue una verdadera revolución descubrir que la función de los genes puede regularse en respuesta a necesidades impuestas por el medio, utilizando como señales moléculas externas (como los distintos tipos de azúcares) o internas (segundos mensajeros como

el AMP cíclico). Me permitió reformular en términos moleculares la vieja cuestión de cómo se transformaba la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. Así formulada, la pregunta era: ¿de qué naturaleza son los genes reguladores que responden a una forma específica de aprendizaje, es decir, a ciertos indicios del medio ambiente? ¿Cómo transforman esos genes una modificación sináptica de corto plazo crítica para ese tipo de memoria en la modificación sináptica de largo plazo crítica para la memoria de largo plazo?

Los estudios que habíamos realizado en invertebrados y varias investigaciones con vertebrados demostraban que la memoria de largo plazo exige la síntesis de nueva proteína, lo que indicaba que, probablemente, los mecanismos de la memoria fueran similares en todos los animales. Además, Craig Bailey había descubierto también que la memoria de largo plazo en *Aplysia* perdura porque las neuronas sensoriales desarrollan nuevas terminales en los axones, que afianzan su conexión sináptica con las neuronas motoras. No obstante, el misterio no se había resuelto porque no sabíamos qué ocurre para que se active cualquier forma de memoria de largo plazo. ¿Acaso el perfil del aprendizaje que produce una sensibilización de largo plazo activa ciertos genes reguladores y las proteínas codificadas por ellos hacen que ciertos genes efectores ordenen la formación de nuevas terminales?

Al estudiar células sensoriales y motoras vivas en cultivo, habíamos reducido nuestro sistema de comportamiento lo suficiente como para abordar esas cuestiones. Habíamos localizado un componente crítico de la memoria de largo plazo en la conexión sináptica de sólo dos células. Ahora podíamos recurrir a las técnicas de ADN recombinante para responder otra pregunta: ¿los genes reguladores activan el reforzamiento de la conexión sináptica de largo plazo y lo mantienen?

Por esa época, mis trabajos comenzaron a ser reconocidos formalmente. En 1983, compartí con Vernon Mountcastle el Premio Lasker para ciencia médica básica, que es el galardón científico más importante de los Estados Unidos. También entonces recibí mi primer título *honoris causa*, otorgado por el Seminario Teológico Judío de Nueva York. Me conmovió que estuvieran enterados de mis inves-

tigaciones y creo que supieron de ellas por un colega, Mortimer Ostow, uno de los psicoanalistas que despertaron mi interés por el psicoanálisis y el cerebro.

Mi padre ya había muerto, pero mi madre asistió a la ceremonia. En sus palabras de presentación, el rector, Gerson D. Cohen, dijo que yo había recibido una buena educación hebrea en la *Yeshiva* de Flatbush, comentario que la llenó de orgullo. Creo que el reconocimiento de que su padre –mi abuelo– me había dado una buena educación hebrea fue más importante para ella que el Premio Lasker que me concedieron unos meses después.

Diálogo entre los genes y las sinapsis

En 1985 conseguí por fin organizar las iluminaciones que eran producto de la ciencia nocturna –meses enteros dedicados a pensar en las proteínas que regulan la expresión de los genes– en un marco diurno que me permitiera trabajar sobre la expresión génica y la memoria de largo plazo. Esas cavilaciones se habían vuelto más nítidas después de la llegada a Columbia de Philip Goelet, quien hacía estudios posdoctorales y se había formado con Sydney Brenner en el laboratorio del Consejo de Investigaciones Médicas de Cambridge, Inglaterra. Juntos razonábamos de este modo: la memoria de largo plazo exige que la información nueva se codifique y luego se consolide en un lugar de almacenamiento más duradero. El hecho de saber que la memoria de largo plazo implica el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas nos daba una pista sobre qué forma podía tener ese almacenamiento, pero aún no comprendíamos los pasos moleculares y genéticos intermedios, no sabíamos de qué índole era la consolidación de la memoria. ¿Cómo se convertía el efímero recuerdo de corto plazo en un recuerdo de largo plazo estable?

Según el modelo de Jacob-Monod, las señales provenientes del medio ponen en acción proteínas reguladoras de genes que a su vez activan los genes codificadores de determinadas proteínas. Por esa razón, Goelet y yo nos preguntábamos si en la sensibilización el paso decisivo para convertir la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo involucraba también señales similares y proteínas reguladoras análogas. Nos preguntábamos si los reiterados ensayos necesarios para la sensibilización son importantes porque envían señales al núcleo celular, indicándole que debe activar genes regu-

ladores que codifican proteínas reguladoras, las que a su vez activan finalmente los genes efectores necesarios para el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas. Si éste era el caso, la etapa de consolidación de la memoria podía ser el intervalo durante el cual las proteínas reguladoras activan los genes efectores. Esa idea explicaba también por qué el hecho de bloquear la síntesis de proteína nueva durante un período crítico –durante el aprendizaje y poco después de él– impedía el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas y la conversión de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. Al bloquear la síntesis de proteína –nos decíamos– impedíamos concretamente la expresión de los genes que inician la síntesis de las proteínas, esencial para el desarrollo sináptico y la memoria de largo plazo.

Expusimos estas opiniones en una reseña publicada en *Nature* en 1986, titulada “Duración y cortocircuito de la memoria de largo plazo”. Decíamos allí que si era necesaria la expresión de genes para convertir la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo en una sinapsis, entonces la sinapsis estimulada por el proceso de aprendizaje debía enviar de algún modo señales al núcleo, indicándole que debía activar determinados genes reguladores. En el caso de la memoria de corto plazo, en el interior de la célula, las sinapsis utilizan el AMP cíclico y la proteína quinasa A para que se libere mayor cantidad de neurotransmisor. Con Goelet formulamos la hipótesis de que en la memoria de largo plazo esa quinasa se desplaza desde la sinapsis hacia el núcleo, donde mediante algún mecanismo desconocido activa las proteínas que regulan la expresión de genes.

Para verificarla, teníamos que identificar la señal enviada desde la sinapsis hacia el núcleo, hallar los genes reguladores que esa señal ponía en acción y luego encontrar los genes efectores activados por el regulador, es decir, los genes responsables del nuevo desarrollo sináptico sobre el que descansaba la memoria de largo plazo.

El circuito neural simplificado que habíamos obtenido en cultivo –una única neurona sensorial conectada con una única neurona motora– constituía un sistema biológico completo para verificar esas ideas. En la caja de cultivo, la serotonina funcionaba como una señal excitatoria desencadenada por la sensibilización. Una única aplica-

ción inyectada –equivalente a una descarga o un único ensayo de aprendizaje– indicaba a la célula que el estímulo tenía para ella un interés transitorio, de corto plazo. En cambio, cinco aplicaciones de serotonina –equivalentes a cinco ensayos de aprendizaje– le indicaban que el estímulo tenía un interés duradero, de largo plazo. Descubrimos que la aplicación de altas concentraciones de AMP cíclico en la neurona sensorial producía un incremento de corto y de largo plazo de la tenacidad sináptica. Requerimos entonces la colaboración de Roger Tsien, de la Universidad de California, San Diego, y utilizamos un método desarrollado por él que nos permitió visualizar la ubicación del AMP cíclico y la proteína quinasa A en la neurona. Descubrimos así que una única aplicación de serotonina aumenta la cantidad de AMP cíclico y de proteína quinasa A primordialmente en la sinapsis, mientras que la aplicación repetida de serotonina produce concentraciones aun mayores de AMP cíclico y hace que la proteína quinasa A se desplace al interior del núcleo, donde activa genes. Estudios posteriores demostraron que la proteína quinasa A convoca a otra quinasa, llamada MAP quinasa, que también está vinculada con el desarrollo de terminales sinápticas y también migra hacia el núcleo. Esos datos confirmaban nuestra hipótesis de que una de las funciones de la repetición en la sensibilización –motivo por el que la práctica implica perfeccionamiento– consiste en hacer que las señales apropiadas, constituidas por quinasas, se desplacen hacia el núcleo.

Ahora bien, ¿qué hacen las quinasas una vez en el interior del núcleo? Sabíamos por estudios recientemente publicados sobre células que no eran neuronas que la proteína quinasa A puede activar una proteína reguladora llamada CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico), que se une a un promotor (el elemento de respuesta al AMP cíclico). Este hecho nos sugirió que la CREB podía ser el elemento conversor clave que transforma la facilitación de corto plazo de las conexiones sinápticas en facilitación de largo plazo y desarrollo de nuevas conexiones.

En 1990, con la ayuda adicional de otros dos estudiantes ya doctorados, Pramod Dash y Benjamin Hochner, descubrimos que la CREB está presente en las neuronas sensoriales de *Aplysia* y es esencial para el reforzamiento de largo plazo de las conexiones sinápti-

cas sobre el que descansa la sensibilización. Bloqueando la acción de la CREB en el núcleo de una neurona sensorial desarrollada en cultivo, impedimos que se produjera el reforzamiento de largo plazo de esas conexiones, aunque no el de corto plazo. Era un resultado sorprendente: bloquear la acción de esa única proteína reguladora impedía que se llevara a cabo todo el proceso de modificación sináptica de largo plazo. Dusan Bartsch, otro estudiante ya doctorado de grandes dotes creativas y gran capacidad técnica, descubrió más tarde que inyectar CREB fosforilada por la proteína quinasa A en el núcleo de las neuronas sensoriales bastaba para activar los genes que producen la facilitación de largo plazo de las conexiones sinápticas.

De esta suerte, pese a todas las enseñanzas acerca de que los genes del cerebro gobiernan nuestro comportamiento y son los dueños absolutos de nuestro destino, esos experimentos demostraban que en el cerebro y en las bacterias por igual los genes también son servidores del medio ambiente. Los acontecimientos del medio son su guía. Un estímulo ambiental —una descarga en la cola de un animal, por ejemplo— activa interneuronas moduladoras que liberan serotonina. La serotonina actúa sobre la neurona sensorial causando un incremento del AMP cíclico y haciendo que la proteína quinasa A y la MAP quinasa se desplacen al núcleo y activen allí otra proteína, la CREB. A su vez, la activación de la CREB produce la expresión de genes que modifican la función y la estructura de la célula.

En 1995, Bartsch descubrió que hay en realidad dos formas de la proteína CREB, en conformidad con el modelo de Jacob-Monod. Una de ellas (CREB-1) activa la expresión de genes y la otra (CREB-2) impide su expresión. La estimulación reiterada hace que la proteína quinasa A y la MAP quinasa ingresen al núcleo, donde la proteína quinasa A activa la CREB-1 y la MAP quinasa desactiva la CREB-2. De modo que la facilitación de largo plazo de las conexiones sinápticas no sólo exige que se activen algunos genes sino también que se desactiven otros (figura 19.1).

A medida que se acumulaban todos estos descubrimientos en el laboratorio, dos cosas me sorprendieron. En primer lugar, veíamos que el modelo de Jacob-Monod sobre la regulación génica se aplicaba al proceso de almacenamiento de la memoria. En segundo lugar, podíamos contemplar a escala del núcleo celular el principio inte-

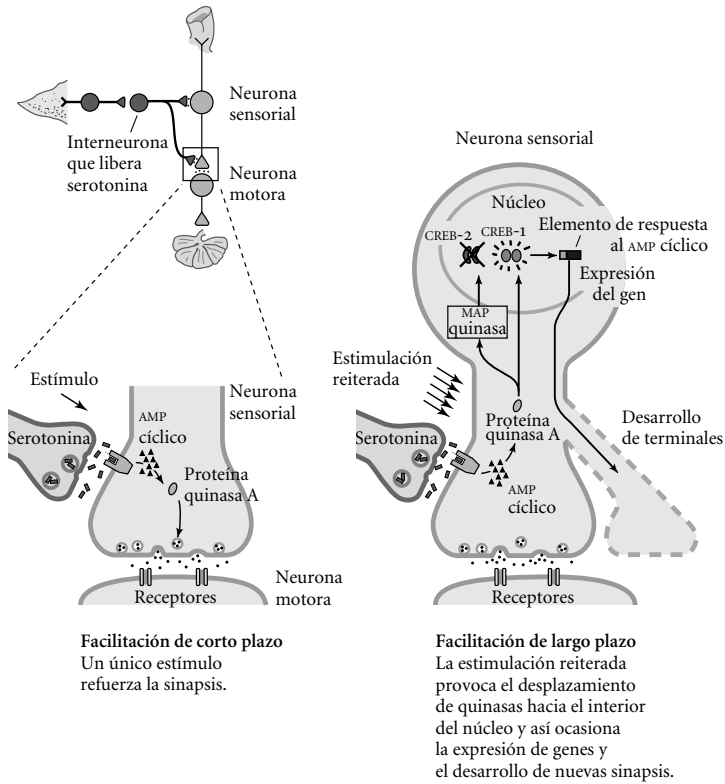


Figura 19.1. Mecanismos moleculares de la facilitación de corto y de largo plazo.

grador descubierto por Sherrington. Las analogías me tenían anodado: a escala celular, las señales sinápticas excitatorias e inhibitorias convergen sobre la célula nerviosa, mientras que a escala molecular una proteína CREB reguladora facilita la expresión de genes y otra la inhibe. En conjunto, las dos proteínas CREB reguladoras forman un par de acciones opuestas.

De hecho, las acciones opuestas de la CREB constituyen un umbral para el almacenamiento de la memoria y presumiblemente garantizan que sólo se aprendan las experiencias importantes y vitales. Las descargas reiteradas en la cola son una experiencia de aprendizaje significativa para *Aplysia*, como lo son para nosotros los ejercicios de piano o la práctica de las conjugaciones francesas: la práctica entrena perfeccionamiento, la repetición es necesaria para la memo-

ria de largo plazo. En principio, sin embargo, los estados emocionales intensos, como los que produce un accidente automovilístico, pueden superar las restricciones de la memoria de largo plazo. En tales situaciones, podría suceder que se enviaran al núcleo muchas moléculas de MAP quinasa con velocidad suficiente para inhibir todas las moléculas de CREB-2, lo que permitiría que la proteína quinasa A activara la CREB-1 y almacenara la experiencia directamente en la memoria de largo plazo. De este modo se explicarían los recuerdos que aparecen como un destello, remembranzas de sucesos con enorme carga emotiva que vuelven a la memoria con todos sus detalles –como mi experiencia con Mitzi–, como si una imagen pormenorizada se hubiera grabado instantáneamente con firmeza en el cerebro.

Por otra parte, la excepcional memoria que posee alguna gente podría deberse a diferencias genéticas en la CREB-2, que restringirían la actividad de esta proteína represora con respecto a la CREB-1. Si bien la memoria de largo plazo exige sesiones de entrenamiento repetidas y espaciadas entre sí por intervalos de descanso, a veces el recuerdo se consolida con una única presentación que no entraña carga emocional. El aprendizaje después de una única presentación era una cualidad notable del célebre memorista ruso S. V. Shereshevski, quien aparentemente jamás olvidaba nada de lo que se le había presentado una sola vez, ni siquiera después de transcurrida una década. Habitualmente, los memoristas tienen aptitudes más limitadas: pueden demostrar habilidad excepcional para recordar ciertos tipos de conocimiento, pero no otros. Algunos tienen una memoria asombrosa para las imágenes visuales, las partituras musicales, el juego de ajedrez, la poesía o los rostros humanos. Por ejemplo, algunos talmudistas de Polonia pueden recordar visualmente cada palabra de cada página de los doce volúmenes del Talmud de Babilonia, como si esa única página de los varios miles que constituyen la obra total estuviera ante sus ojos.

Por el contrario, una característica de la pérdida de memoria vinculada con la edad (deterioro senil benigno de la memoria) es la incapacidad de consolidar recuerdos de largo plazo. Este problema senil puede deberse no sólo a un debilitamiento de la capacidad de activar la CREB-1, sino también a la insuficiencia de señales que impidan la acción inhibitoria de la CREB-2 sobre esa consolidación.

Como ocurre con los mecanismos celulares de la memoria de corto plazo, se comprobó que el mecanismo de conmutación entre las dos proteínas CREB en la memoria de largo plazo es idéntico en diversas especies animales, lo que indica que es un dispositivo que se conservó a lo largo de la evolución. En 1993, Tim Tully, genetista especializado en el comportamiento que trabajaba en el laboratorio Cold Spring Harbor de Long Island, Nueva York, elaboró un elegante protocolo para estudiar la memoria de largo plazo del temor aprendido en la mosca de la fruta. En 1995, Tully comenzó a colaborar con un especialista en genética molecular, Jerry Yin, y juntos descubrieron que las proteínas CREB son fundamentales para la consolidación de la memoria de largo plazo en *Drosophila*. Como sucedía en *Aplysia*, los elementos activadores y represores desempeñaban un papel decisivo. La proteína CREB represora impedía la conversión de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. Pero había algo más notable aun: las moscas mutantes desarrolladas para generar más copias de la proteína CREB activadora presentaban una capacidad equivalente a la de los notables memoristas humanos: en las moscas normales, unos pocos ensayos con un olor determinado presentado simultáneamente con una descarga generaban un recuerdo de corto plazo, pero el mismo número de ensayos generaba en las mutantes un recuerdo prolongado del temor. Con el tiempo, quedó demostrado que el mismo mecanismo de conmutación de las proteínas CREB es importante en muchos tipos de memoria implícita en una diversidad de especies diferentes, desde las abejas y los ratones hasta los seres humanos.

De este modo, combinando el estudio del comportamiento con la neurociencia celular en una primera etapa y luego con la biología molecular, pudimos sentar colectivamente los fundamentos de una biología molecular de los procesos mentales elementales.

El hecho de que la llave de conversión de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo fuera la misma en una diversidad de animales simples que aprenden tareas diferentes era alentador, pues confirmaba nuestra hipótesis de que los mecanismos esenciales de almacenamiento de la memoria fueron conservados en las distintas especies. No obstante, ese mismo hecho planteaba un problema

considerable en el campo de la biología celular de las neuronas. Una única neurona sensorial tiene 1.200 terminales sinápticas y establece contacto con 25 tipos distintos de células: neuronas motoras de la branquia, neuronas motoras del sifón, neuronas motoras que intervienen en la expulsión de tinta e interneuronas excitatorias e inhibitorias. Habíamos descubierto que las modificaciones de corto plazo sólo se producen en algunas de esas sinapsis y no en otras. Era un descubrimiento coherente con lo que ya sabíamos, porque una única descarga en la cola o una única aplicación de serotonina aumenta la cantidad de AMP cíclico localmente, en un conjunto acotado de sinapsis. Sin embargo, las modificaciones sinápticas duraderas exigen la transcripción de genes, operación que se lleva a cabo en el núcleo y entraña la producción de nueva proteína. Cabría esperar que las proteínas recientemente sintetizadas se envíen a todas las terminales sinápticas de la neurona, de modo que todas ellas se beneficiaran por la facilitación de largo plazo, a menos que algún mecanismo celular especial limitara la modificación a ciertas sinapsis. Si éste fuera el caso, cada modificación de largo plazo quedaría almacenada en todas las sinapsis de la neurona. Ahora bien, esta situación hipotética implica una paradoja: ¿cómo es que el aprendizaje y la memoria de largo plazo se localizan en determinadas sinapsis?

Goelet y yo le dedicamos muchas reflexiones a esta cuestión y esbozamos un mecanismo posible en una reseña publicada en *Nature* en 1986, mecanismo conocido hoy como teoría de la “marcación sináptica”. Construimos la hipótesis de que la modificación transitoria de una sinapsis determinada por obra de la memoria de corto plazo “marcaba” de algún modo esa sinapsis, permitiéndole así reconocer las proteínas y estabilizarlas.

El problema de cómo la célula dirige las proteínas hacia sinapsis específicas era una cuestión ideal para Kelsey Martin, talentosísima bióloga celular que tenía un título de médica y un doctorado en Yale. Después de recibirse en el Harvard College, ella y su marido se habían incorporado al Cuerpo de Paz que trabajaba en África. Cuando llegaron a Columbia, ya tenían un hijo, Ben, y luego tuvieron una niña, Maya, que nació cuando ella trabajaba en nuestro laboratorio. Kelsey fue una presencia benéfica allí, no sólo porque era una científica de primera línea y muy habilidosa, sino porque

nos levantó el ánimo, transformando la pequeña sala de reuniones y comedor en un alegre jardín de infantes que recibía niños superdotados entre las 4 y las 6 de la tarde.

Descubrir la ruta de la proteína quinasa A hacia el núcleo celular y hallar allí los reguladores CREB nos había llevado de la sinapsis al núcleo. Ahora, teníamos que emprender el viaje en sentido contrario. Con Kelsey decidimos estudiar en una única célula sensorial cómo una sinapsis estimulada que está experimentando modificaciones de largo plazo difiere de una sinapsis no estimulada. Y lo hicimos desarrollando en cultivo una nueva y muy elegante célula.

Conseguimos cultivar una única neurona sensorial con un axón bifurcado que establecía conexiones sinápticas con dos neuronas motoras distintas. Simulamos el entrenamiento como antes, mediante aplicaciones de serotonina, sólo que ahora las aplicábamos selectivamente a uno u otro conjunto de conexiones sinápticas. Como era de esperar, una única aplicación de serotonina inyectada en un conjunto de sinapsis producía una facilitación de corto plazo sólo en esas sinapsis. No obstante, cinco aplicaciones de serotonina en un conjunto de sinapsis producían una facilitación de largo plazo y generaban nuevas terminales sinápticas exclusivamente en las sinapsis estimuladas. El resultado era sorprendente, pues la facilitación de largo plazo y el crecimiento de terminales requieren la activación de genes por medio de la proteína CREB, acción que se lleva a cabo en el núcleo celular y teóricamente debería afectar a todas las sinapsis por igual. Cuando Kelsey bloqueó la acción de la proteína CREB en el núcleo, desaparecieron por igual la facilitación y el crecimiento de terminales en la sinapsis estimulada (figura 19.2).

Este descubrimiento fue una verdadera iluminación sobre la potencia computacional del cerebro. Demostraba que aun cuando una neurona puede establecer mil conexiones sinápticas, o más, con distintas células de destino, las sinapsis individuales se modifican en forma independiente, tanto en la memoria de largo plazo como en la de corto plazo. Esa independencia de la sinapsis con respecto a la acción de largo plazo brinda a la neurona una extraordinaria flexibilidad de cómputo.

¿Cómo se produce esa extraordinaria selectividad? Analizamos dos posibilidades: ¿tal vez las neuronas sólo envían ARN mensajero

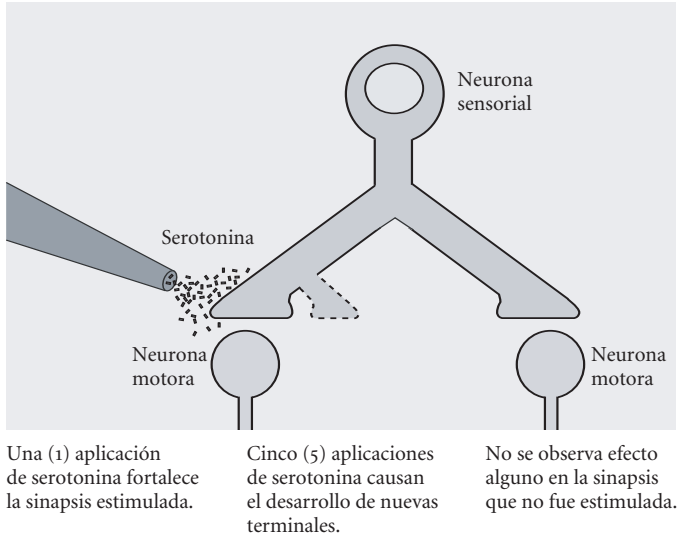


Figura 19.2. Configuración del estudio sobre el papel de la serotonina en la modificación sináptica. Una neurona sensorial (NS en la foto superior) con un axón bifurcado establece sinapsis con dos neuronas motoras (NM). Se aplica serotonina a una sola de las sinapsis. Sólo esa sinapsis experimenta cambios de corto y de largo plazo. (Cortesía de Kelsey Martin.)

y proteínas a las sinapsis que ya están marcadas para alojar recuerdos de largo plazo? ¿Tal vez la célula envía ARN mensajero y proteínas a todas las sinapsis pero sólo las que están marcadas pueden utilizarlos para desarrollar terminales? Comenzamos por la segunda hipótesis porque era más fácil de verificar.

¿Qué es lo que hace posible ese proceso “de marcar las sinapsis”? Kelsey descubrió que en la sinapsis marcada debían suceder dos cosas: en primer lugar, debía activarse la proteína quinasa A pues, de lo contrario, no se produciría la facilitación. En segundo lugar, debía ponerse en marcha la maquinaria que regula la síntesis *local* de proteína. Se trata de un descubrimiento sorprendente que arrojaba luz sobre un área de la biología de las células nerviosas que no había recibido la atención que merecía y, como consecuencia, se había pasado por alto en gran medida. A principios de la década de 1980, Oswald Steward, entonces en la Universidad de California, Irvine, había comprobado que si bien la mayor parte de la síntesis de proteínas se lleva a cabo en el cuerpo de la neurona,

una pequeña proporción se produce también en forma local, en las propias sinapsis.

Nuestros experimentos indicaban que una de las funciones de la síntesis local de proteína era mantener el reforzamiento de largo plazo de la conexión sináptica. Cuando inhibimos la síntesis local de proteína en la sinapsis, se inició el proceso de facilitación de largo plazo y se desarrollaron nuevas terminales haciendo uso de las proteínas enviadas por el cuerpo celular a la sinapsis. No obstante, el proceso no pudo mantenerse y al cabo de un día se produjo una regresión. Por consiguiente, las proteínas sintetizadas en el cuerpo de la célula y enviadas a las terminales bastan para iniciar el desarrollo sináptico, pero para mantener ese desarrollo son necesarias proteínas sintetizadas localmente (figura 19.3).

Estos resultados nos abrían un panorama nuevo con respecto a la memoria de largo plazo porque sugerían que obraban allí dos mecanismos independientes. Uno de ellos iniciaba la facilitación sináptica de largo plazo enviando proteína quinasa A al núcleo para activar la CREB y poner en acción, por ende, los genes efectores que codifican las proteínas necesarias para el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas. El otro proceso, que perpetúa lo almacenado en la memoria manteniendo las recién formadas terminales sinápticas, es un mecanismo que exige la síntesis local de proteína. Advertimos entonces que iniciar la facilitación y mantenerla son dos procesos independientes. Ahora bien, ¿cómo funcionaba ese segundo proceso?

Llegados a esta altura de las investigaciones, en 1999, se incorporó al laboratorio Kausik Sí, científico de pensamiento original y eficaz. Kausik había nacido en una pequeña ciudad de la India, donde su padre era profesor de la escuela secundaria. Al ver que el joven se interesaba por la biología, el padre le pidió a un colega profesor de esa materia que lo guiara, y éste le enseñó a Kausik multitud de cosas que despertaron su interés por los mecanismos genéticos. También lo alentó a buscar formación de grado en los Estados Unidos, de modo que Kausik terminó su formación posdoctoral conmigo, en Columbia.

Aunque el tema de su doctorado había sido la síntesis de proteínas en las levaduras, al llegar a Columbia se abocó al problema de

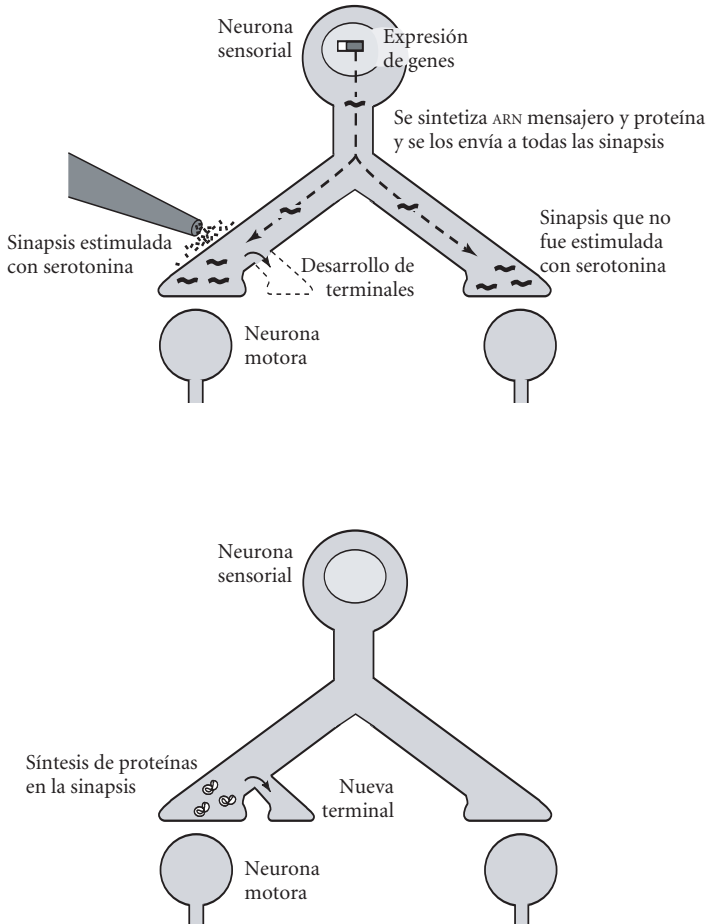


Figura 19.3. Son dos los mecanismos que intervienen en los cambios de largo plazo. Se envían nuevas proteínas a todas las sinapsis (parte superior de la figura), pero sólo las sinapsis estimuladas con serotonina las utilizan para iniciar el desarrollo de nuevas terminales en el axón. Se necesitan proteínas sintetizadas localmente (parte inferior de la figura) para mantener el crecimiento iniciado por la expresión de genes.

la síntesis local de proteínas en *Aplysia*. Sabíamos que el ARN mensajero se sintetiza en el núcleo y se traduce en proteína en determinadas sinapsis. La pregunta que debíamos responder, entonces, era ésta: ¿el ARN mensajero que se envía a las terminales está en estado activo? ¿O, por el contrario, está en estado latente o silente, como

una Bella Durmiente que aguarda en las sinapsis marcadas el beso de un encantador príncipe?

Kausik se inclinaba por la hipótesis de la Bella Durmiente. Decía que las moléculas de ARN mensajero silente sólo se activan cuando llegan a una sinapsis marcada y encuentran una señal determinada. Nos hizo notar, además, que en el desarrollo de la rana hay un ejemplo concreto de ese tipo de regulación. Cuando el huevo de la rana se fertiliza y comienza a madurar, se activan moléculas de ARN mensajero por obra de una proteína nueva que regula la síntesis local de proteína, conocida con el nombre de CPEB (proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática).

A medida que nos adentrábamos en el laberinto de procesos moleculares que sustentan la memoria, Kausik descubrió al Encantador Príncipe que estaba buscando en una forma novedosa de CPEB que operaba en *Aplysia*. Esa molécula sólo está presente en el sistema nervioso y se la encuentra en todas las sinapsis de una neurona; se activa por obra de la serotonina y es necesaria en las sinapsis activadas para mantener la síntesis de proteínas y hacer así su aporte al desarrollo de nuevas terminales. Ese descubrimiento sólo implicaba avanzar un paso, pues la mayor parte de las proteínas se degradan y destruyen en el curso de unas horas. ¿Qué es lo que mantiene el desarrollo a lo largo de períodos más largos? ¿En qué se apoya mi recuerdo de Mitzi a lo largo de tantos años?

Cuando Kausik estudió en detalle la secuencia de aminoácidos que constituía la nueva proteína CPEB, advirtió algo muy peculiar: un extremo de la proteína tenía todas las características de un prión.

Los priones son la clase de proteínas más extraña que se le ha presentado a la biología moderna. Los descubrió Stanley Prusiner, de la Universidad de California, San Francisco, cuando estudiaba los agentes causales de varias enfermedades neurodegenerativas, como el mal de la vaca loca (encefalitis espongiforme bovina) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los seres humanos (dicho sea de paso, esa enfermedad causó la trágica muerte de Irving Kupfermann en 2002, en la plenitud de su carrera científica). Los priones difieren de otras proteínas porque pueden adoptar dos formas o conformaciones funcionales distintas, una de ellas dominante y la otra recesiva. Los genes que codifican los priones generan la forma recesiva, pero

por azar ésta puede transformarse en la forma dominante, como supuestamente ocurrió en el caso de Irving, o por la ingestión de alimentos que contienen la forma activa. En su forma dominante, los priones pueden ser letales para otras células. Difieren de otras proteínas en una segunda característica: la forma dominante se auto-perpetúa y hace que la conformación recesiva modifique su forma, se convierta en dominante y también se autopropague (figura 19.4).

Una hermosa tarde neoyorquina de la primavera de 2001, mientras el sol jugaba con las olas del río Hudson, estaba yo en mi oficina cuando Kausik entró y preguntó: “¿Qué me diría si le cuento que la CPEB tiene propiedades similares a los priones?”

¡Era una idea insensata! Sin embargo, de ser cierta, podía explicar cómo se mantiene la memoria de largo plazo indefinidamente en las sinapsis, pese a la permanente degradación y renovación de proteínas. Evidentemente, una molécula que se autopropaga puede mantenerse indefinidamente en la sinapsis regulando la síntesis local de proteínas necesaria para mantener las nuevas terminales sinápticas.

Alguna vez, durante mis cavilaciones nocturnas sobre la memoria de largo plazo, había pensado por un instante que los priones podían intervenir en ese proceso. Además, conocía los revolucionarios trabajos de Prusiner sobre los priones y las enfermedades que causaban, que lo hicieron acreedor del Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1997. Como consecuencia, aunque nunca hubiera imaginado que la nueva forma de CPEB podía ser un prión, las ideas de Kausik me entusiasmaron de inmediato.

Los priones constituían un campo fundamental de estudio en las levaduras, pero hasta ese momento nadie había descubierto una función normal de esas proteínas. De modo que el descubrimiento de Kausik no sólo abrió un panorama nuevo para el estudio del aprendizaje y la memoria, sino que también implicaba una novedad para toda la biología. Pronto descubrimos que en las neuronas sensoriales correspondientes al reflejo de retracción de la branquia la transformación de la proteína CPEB de la forma inactiva, que no se propaga, a la forma activa, que se autopropaga, está controlada por la serotonina, el transmisor necesario para convertir la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo (figura 19.4).

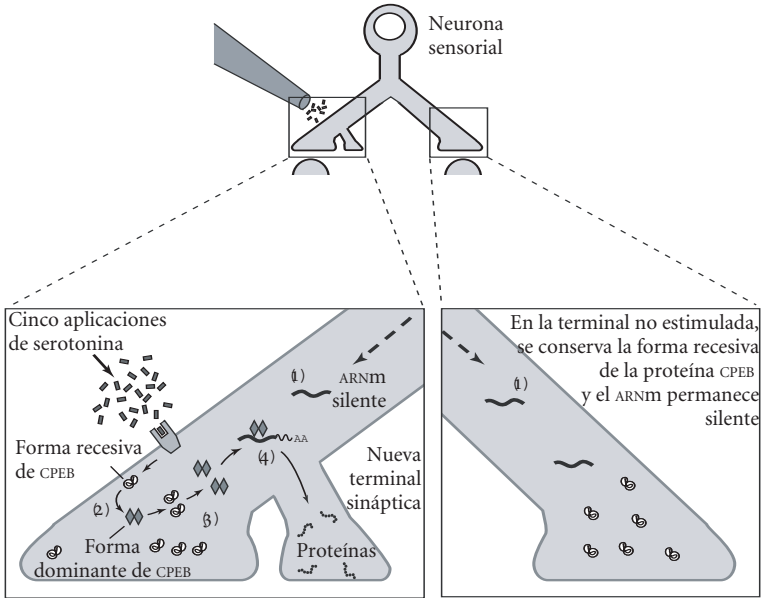


Figura 19.4. La memoria de largo plazo y la proteína CPEB con características de prión. Como consecuencia de un estímulo anterior, el núcleo de la célula sensorial envía ARN mensajero (ARNm) silente a todas las terminales del axón (1). Cinco aplicaciones de serotonina en una terminal transforman una proteína con características de prión (CPEB) que está presente en todas las sinapsis en su forma dominante, que se autoperpetúa (2). La proteína CPEB dominante puede transformar las moléculas de CPEB recesiva en su forma dominante (3). La forma dominante de CPEB activa el ARN mensajero silente (4). El ARN mensajero activado regula la síntesis de proteínas en la nueva terminal sináptica, estabiliza la sinapsis y perpetúa el recuerdo.

La forma de CPEB que se autopropaga mantiene la síntesis local de proteínas. Además, no es fácil revertir esa forma a la recesiva.

Esas dos características hacían de la nueva variante del prión un elemento ideal para el almacenamiento de la memoria. La auto-perpetuación de una proteína imprescindible para la síntesis local de proteínas permite que la información se almacene selectivamente a perpetuidad en una única sinapsis y no en las muchas otras sinapsis que la neurona establece con sus células de contacto, como pronto descubrió Kausik.

Además de descubrir la importancia del nuevo prión para la persistencia de la memoria e, incluso, para el funcionamiento del

cerebro, Kausik y yo habíamos hallado dos nuevas características biológicas de los priones. En primer lugar, una señal fisiológica normal –la serotonina– es decisiva para la transformación de una forma de CPEB en la otra. En segundo lugar, la CPEB era la primera forma autopropagante de prión que cumplía una función fisiológica: en nuestro caso, perpetuar la facilitación sináptica y el almacenamiento de la memoria. En todos los otros casos estudiados con anterioridad, la forma autopropagada causa enfermedades o muerte, destruyendo las células nerviosas o, mucho más raramente, es inactiva.

Llegamos a pensar que el descubrimiento de Kausik podía ser la punta de un iceberg en la biología. En principio, ese mismo mecanismo –la activación de un cambio no heredable que se autopropetúa en una proteína– podía intervenir en muchos otros contextos biológicos, entre ellos, el desarrollo y también la transcripción de genes.

Este descubrimiento apasionante realizado en mi laboratorio demuestra que a veces la ciencia básica se parece a una buena novela de misterio en la que surgen acontecimientos inesperados: algún proceso nuevo y sorprendente se oculta en un rincón inexplorado de la vida y se descubre luego que tiene vastos alcances. En particular, ese descubrimiento era insólito porque probaba que los procesos moleculares que causan algunas extrañas enfermedades del cerebro también intervienen en la memoria de largo plazo, aspecto fundamental del funcionamiento cerebral normal. Lo habitual es que los descubrimientos básicos sirvan para comprender estados patológicos, y no a la inversa, como en este caso.

Vistas desde hoy, nuestras investigaciones sobre la sensibilización de largo plazo y el descubrimiento de un mecanismo similar al del prión pusieron en primer plano tres nuevos principios que no sólo se aplican a *Aplasia*, sino al almacenamiento de la memoria en todos los animales, incluidos los seres humanos. Primer principio: para que la memoria de largo plazo se ponga en acción es necesario que se activen ciertos genes. Segundo principio: hay limitaciones biológicas respecto de la índole de las experiencias que se almacenan en la memoria. Para que se activen los genes correspondientes a la memoria de largo plazo, es necesario que se activen las proteínas

CREB-1 y que se desactiven las CREB-2, que tienen una actividad represora sobre esos genes. Puesto que la gente no recuerda todo lo que le sucede —y nadie querría que así fuera—, es evidente que los genes que codifican las proteínas supresoras establecen un umbral alto para la conversión de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo. Por esta razón, sólo recordamos ciertos acontecimientos de por vida y olvidamos la mayor parte. Cuando se elimina esa restricción biológica, se inicia el proceso de la memoria de largo plazo. Los genes activados por la proteína CREB-1 son necesarios para el desarrollo de nuevas terminales sinápticas. El hecho de que el gen deba activarse para que se forme la memoria de largo plazo indica con toda evidencia que los genes no determinan el comportamiento en forma exclusiva, sino que responden, ellos también, a la estimulación del ambiente, por ejemplo, el aprendizaje.

Por último, el tercer principio: el desarrollo y mantenimiento de nuevas terminales sinápticas hace que la memoria persista. Por consiguiente, si el lector recuerda algo de este libro, será porque su cerebro ha cambiado ligeramente después de leerlo. Esta capacidad de desarrollar nuevas conexiones sinápticas como resultado de la experiencia parece haberse conservado a lo largo de la evolución. Por ejemplo, en los seres humanos, así como en animales más simples, los mapas corticales correspondientes a la superficie corporal están sometidos a continuas modificaciones en respuesta al *input* cambiante que proviene de las vías sensoriales.

Cuatro

Esas escenas... ¿por qué persisten incólumes
año tras año si no están hechas
de algo comparativamente permanente?
Virginia Woolf, "Sketch of the past" (1953)

Cuando empecé a investigar los fundamentos biológicos de la memoria, concentré mis investigaciones sobre el almacenamiento de la memoria que es producto de las tres formas más simples de aprendizaje: la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico. Descubrí entonces que un comportamiento motor simple se modifica por obra del aprendizaje y que esas modificaciones afectan directamente el circuito neural responsable del comportamiento alterando la tenacidad de las conexiones preexistentes. Una vez almacenado en el circuito neural, el recuerdo puede evocarse de inmediato.

Ese descubrimiento nos permitió vislumbrar por primera vez la biología de la memoria implícita, que no se recuerda conscientemente. La memoria implícita no sólo es responsable de aptitudes perceptivas y motoras simples sino también, en principio, de las piruetas de Margot Fonteyn, el virtuosismo de Wynton Marsalis con la trompeta, las precisas devoluciones desde el fondo de Andre Agassi y los movimientos de las piernas de un adolescente que anda en bicicleta. La memoria implícita nos guía a través de rutinas arraigadas sobre las que no hay control consciente.

La memoria más compleja que me inspiró en mis comienzos –el recuerdo explícito de personas, objetos y lugares– se evoca conscientemente y puede expresarse con imágenes o palabras. La memoria explícita es mucho más compleja que el reflejo simple estudiado en *Aplysia*. Depende de complicados circuitos neurales del hipocampo y del lóbulo temporal medial, y se puede almacenar en muchos lugares distintos.

La memoria explícita es propia de cada individuo. Algunos conviven con sus recuerdos permanentemente. Tal es el caso de Virginia Woolf. Sus recuerdos de la infancia estaban siempre en la frontera de su conciencia, listos para que los convocara y los incorporara a su vida cotidiana. Además, ella tenía una habilidad exquisita para describir los pormenores de sus experiencias. Así, años después de la muerte de su madre, recordaba:

[...] ahí, en el centro mismo de esa inmensa catedral que es la infancia, estaba ella desde el comienzo. Mi primer recuerdo de ella es su regazo. [...] Luego, la veo en el balcón, envuelta en un salto de cama blanco. [...] La verdad es que me obsesionó hasta los cuarenta y dos años, pese a que murió cuando yo sólo tenía trece.

[...] Esas escenas... ¿por qué persisten incólumes año tras año si no están hechas de algo comparativamente permanente?

Otra gente sólo evoca el pasado de vez en cuando. Cada tanto, por ejemplo, pienso en el pasado y recuerdo a los dos oficiales de policía que irrumpieron en nuestra casa y nos ordenaron dejarla el día de la Kristallnacht. Cuando ese recuerdo vuelve a mi conciencia, veo y siento de nuevo su presencia. Veo la expresión preocupada de mi madre, vuelvo a sentir la misma ansiedad e idéntica confianza en las acciones de mi hermano, que busca su colección de monedas y de estampillas. Una vez que esos recuerdos se escenifican en el ámbito espacial de nuestro pequeño departamento, los detalles restantes surgen en mi mente con asombrosa claridad.

Recordar los pormenores de un acontecimiento se parece a recordar un sueño, o a contemplar una película en la que desempeñamos un papel. Incluso podemos recordar estados emotivos, aunque en forma muy simplificada. En mi caso, recuerdo hasta el día de hoy el clima de la escena con Mitzi.

En *The milk train doesn't stop here anymore* [El tren lechero ya no para aquí], Tennessee Williams describe lo que hoy llamaríamos memoria explícita en estos términos: “¿Se te ocurrió alguna vez [...] que la vida entera es recuerdo, salvo el momento presente, que se escapa tan de prisa que apenas nos damos cuenta? En realidad, todo es recuerdo [...] salvo cada instante que huye”.

A todos nosotros, la memoria explícita nos permite saltar en el espacio y en el tiempo y conjurar situaciones y estados emotivos que se evaporaron en el pasado, aunque sigan viviendo de alguna manera en nuestra mente. Sin embargo, evocar un recuerdo –por muy importante que sea– no es lo mismo que dar vuelta las páginas de un álbum fotográfico. Es un proceso creativo. Creemos que lo que se almacena en el cerebro es sólo el núcleo del recuerdo. Cuando se lo evoca, ese núcleo se reelabora y reconstruye, con cosas que faltan, agregados, elaboraciones y distorsiones. ¿Cuáles son los procesos biológicos que me permiten rememorar mi propia historia con tal nitidez?

Cuando cumplí 60 años, reuní por fin coraje suficiente para retomar el estudio del hipocampo y de la memoria explícita. Hacía mucho tiempo que tenía curiosidad por saber si algunos de los principios moleculares básicos que habíamos descubierto a partir de un simple circuito reflejo en *Aplysia* también eran válidos para los complejos circuitos neurales de los mamíferos. En 1989 más o menos, se produjeron tres avances científicos que permitieron analizar esa cuestión en el laboratorio.

En primer lugar, se descubrió que las células piramidales del hipocampo desempeñan un papel crucial en la percepción que tiene un animal de su entorno espacial. Después, se descubrió un notable mecanismo de reforzamiento sináptico en el hipocampo, que recibió el nombre de potenciación de largo plazo. Muchos investigadores pensaban que la memoria explícita descansaba sobre ese mecanismo. Por último, se inventaron nuevos y poderosísimos métodos para modificar genéticamente a los ratones, lo que tenía mucha importancia para mi propio enfoque sobre el aprendizaje. Nuestro equipo habría de adaptar esos métodos al cerebro intentando estudiar la memoria explícita en el hipocampo con tanto detalle como habíamos estudiado la memoria implícita en *Aplysia*.

La nueva era de investigaciones sobre el hipocampo comenzó en 1971, cuando John O'Keefe, del University College de Londres, hizo un descubrimiento sorprendente sobre cómo procesa el hipocampo la información sensorial. Comprobó que las neuronas del hipocampo de las ratas registran información que no se refiere exclusivamente a una única modalidad sensorial –vista, sonido, tacto o dolor– sino

a todo el espacio que rodea al animal, lo que entraña información proveniente de varios sentidos. A continuación, O'Keefe demostró que el hipocampo de las ratas contiene una representación —un mapa— del espacio externo y que las unidades de ese mapa son las células piramidales, que procesan información acerca del lugar. De hecho, el perfil de los potenciales de acción de esas neuronas está tan íntimamente ligado a una región determinada del espacio que O'Keefe las bautizó “células de lugar”. Poco después, diversos experimentos con roedores mostraron que las lesiones del hipocampo afectan gravemente la capacidad del animal para aprender tareas que dependen de la información espacial. Ese hecho indicaba que el mapa espacial desempeña un papel decisivo en la cognición espacial, es decir, en nuestra conciencia acerca del medio que nos rodea.

Si el espacio involucra información adquirida mediante diversas modalidades sensoriales, se planteaban varios interrogantes: ¿cómo se combinan esas modalidades? ¿Cómo se genera el mapa espacial? Y, una vez generado, ¿qué lo mantiene?

El primer indicio para responder estas preguntas llegó en 1973, cuando Terje Lømo y Tim Bliss, dos estudiantes de posdoctorado que trabajaban en el laboratorio de Per Andersen en Oslo, descubrieron que una breve ráfaga de actividad neural puede reforzar las vías neuronales aferentes en el hipocampo de los conejos. Lømo y Bliss no conocían los trabajos de O'Keefe y no intentaron estudiar el funcionamiento del hipocampo en lo que respecta a la memoria o a un comportamiento específico, como nosotros habíamos hecho con el reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*. Adoptaron, en cambio, un enfoque similar al que inicialmente habíamos tomado Ladislav Tauc y yo en 1962: desarrollaron un análogo neural del aprendizaje. En lugar de construir ese análogo a partir de paradigmas clásicos de comportamiento como la habituación, la sensibilización o el condicionamiento clásico, lo construyeron a partir de la actividad neural *per se*. Aplicaron un tren de estímulos eléctricos muy rápido (100 impulsos por segundo) a una vía neuronal que llevaba al hipocampo y descubrieron que las conexiones sinápticas de esa vía se reforzaban durante un período comprendido entre varias horas y un día o más. A esa forma de facilitación sináptica la denominaron potenciación de largo plazo.

Pronto fue evidente que la potenciación de largo plazo se produce en las tres vías del hipocampo y que no se trata de un proceso unitario. En realidad, bajo esa denominación se abarca una familia entera de mecanismos ligeramente diferentes, cada uno de los cuales refuerza la sinapsis en respuesta a distintos perfiles y tasas de estimulación. La potenciación de largo plazo se parece a la facilitación de largo plazo entre las conexiones de neuronas sensoriales y motoras en *Aplysia*, porque incrementa la tenacidad de las conexiones sinápticas. No obstante, mientras que la facilitación de largo plazo en *Aplysia* implica un reforzamiento heterosináptico que se lleva a cabo mediante un transmisor modulador que actúa sobre la vía homosináptica, muchas veces la potenciación de largo plazo puede iniciarse por una mera actividad homosináptica. Sin embargo, como habríamos de descubrir más tarde en nuestro laboratorio y en otros, para transformar la plasticidad homosináptica en plasticidad heterosináptica de largo plazo se convoca la actividad de neuromoduladores.

A principios de la década de 1980, Andersen simplificó enormemente la metodología desarrollada por Lømo y Bliss; extirpó el hipocampo del cerebro de una rata, hizo cortes de él y los colocó en una caja de Petri; pudo observar así las diversas vías neurales de un segmento determinado del hipocampo. Para sorpresa de todos, esos cortes de cerebro siguen funcionando durante horas cuando se los prepara convenientemente. De este modo, los investigadores pudieron estudiar la bioquímica de la potenciación de largo plazo y observar el efecto de distintas drogas que bloqueaban diversos componentes del sistema de señales.

Mediante esas investigaciones comenzaron a identificarse las moléculas clave que intervienen en la potenciación de largo plazo. En la década de 1960, David Curtis y Geoffrey Watkins descubrieron que un aminoácido común, el glutamato, es el principal transmisor excitatorio en el cerebro de los vertebrados (y también en el de los invertebrados, como habríamos de descubrir nosotros más tarde). Posteriormente, Watkins y Graham Collingridge descubrieron que el glutamato actúa sobre dos tipos distintos de receptores ionotrópicos del hipocampo: el receptor AMPA y el NMDA. El receptor AMPA es un mediador de la transmisión sináptica normal y

responde a un potencial de acción individual en la neurona presináptica. El receptor NMDA, en cambio, sólo responde a trenes de estímulos sumamente rápidos y es imprescindible para la potenciación de largo plazo.

Cuando se estimula reiteradamente una neurona postsináptica, como hicieron Lømo y Bliss, el receptor AMPA genera un potencial sináptico intenso que despolariza la membrana celular en 20 o 30 milivoltios. La despolarización produce la apertura de un canal iónico en el receptor NMDA, lo que permite el ingreso de calcio a la célula. Roger Nicoll, de la Universidad de California, San Francisco, y Gary Lynch, de la Universidad de California, Irvine, descubrieron en forma independiente que el flujo de iones calcio hacia el interior de la célula postsináptica actúa como un segundo mensajero (en buena medida, como el AMP cíclico) y desencadena la potenciación de largo plazo. De esta manera, el receptor NMDA traduce la señal eléctrica del potencial sináptico en una señal bioquímica.

Todas estas reacciones bioquímicas son importantes porque disparan señales moleculares que se difunden a toda la célula y contribuyen, por ende, a las modificaciones sinápticas duraderas. Específicamente, el calcio activa una quinasa (la proteína quinasa regulada por calcio y calmodulina) que incrementa la tenacidad sináptica aproximadamente durante una hora. Nicoll logró demostrar que la afluencia de calcio y la activación de esta quinasa producen un reforzamiento de las conexiones sinápticas porque provocan la reunión de receptores AMPA y su inserción en la membrana de la célula postsináptica.

Cuando se esclareció el funcionamiento del receptor NMDA, hubo gran entusiasmo entre los especialistas pues todo indicaba que ese receptor actúa como un detector de coincidencias: permite que los iones de calcio fluyan a través del canal si y sólo si el receptor detecta la coincidencia de dos sucesos neurales, uno presináptico y el otro postsináptico. Para liberar glutamato la neurona presináptica debe estar activa y, *además*, el receptor AMPA de la célula postsináptica debe unirse al glutamato y despolarizar la célula. Sólo en el caso de que ocurran los dos sucesos se activan los receptores NMDA y permiten el ingreso de calcio a la célula, desencadenando así la potenciación de largo plazo. Es interesante hacer notar que en 1949 el

psicólogo D. O. Hebb había postulado la existencia de algún tipo de detector de coincidencias en el cerebro durante el aprendizaje: “Cuando el axón de la célula A [...] excita a la célula B y participa del disparo que se produce en ella reiterada o persistentemente, se lleva a cabo algún proceso de desarrollo o se generan cambios metabólicos en una o en las dos células involucradas, de modo que la eficacia de A aumenta”.

Aristóteles y, mucho después, los filósofos empiristas británicos, así como muchos otros pensadores, habían supuesto que el aprendizaje y la memoria son el resultado de la capacidad de la mente para asociar dos ideas o estímulos y establecer entre ellos algún tipo de conexión mental duradera. Al descubrir la función del receptor NMDA y la potenciación de largo plazo, los neurobiólogos habían sacado a luz un proceso molecular y celular que bien podía ser responsable de ese proceso asociativo.

En las sinapsis también residen los recuerdos más caros

Los nuevos descubrimientos sobre el hipocampo —las células de lugar, el receptor NMDA y la potenciación de largo plazo— despertaron expectativas apasionantes en el campo de la neurociencia. Sin embargo, no era evidente cómo se relacionaban entre sí el mapa espacial y la potenciación de largo plazo ni cuál era la relación de ambos con la memoria. En primer lugar, si bien la potenciación de largo plazo en el hipocampo era un fenómeno interesantísimo que abarcaba gran cantidad de procesos, también constituía una manera sumamente artificial de generar cambios en la tenacidad sináptica. Incluso Lomo y Bliss advirtieron el carácter artificial del fenómeno y se preguntaron “si el animal intacto utiliza en su vida real una propiedad que se puso en evidencia mediante una lluvia de descargas sincrónicas y reiteradas”. Parecía improbable que el mismo perfil se repitiera en el aprendizaje. Por otra parte, muchos científicos se preguntaban si los cambios de la tenacidad sináptica producidos por la potenciación de largo plazo desempeñaban algún papel en la memoria espacial o en la formación y el mantenimiento del mapa espacial.

Entonces comencé a pensar que la genética sería la herramienta ideal para estudiar todas estas relaciones, siguiendo en gran medida el ejemplo de Seymour Benzer, quien había recurrido a ella para estudiar el aprendizaje en *Drosophila*. En la década de 1980, los biólogos comenzaron a combinar la cruce selectiva con las herramientas del ADN recombinante para obtener ratones modificados genéticamente. Esas técnicas permitían manipular los genes que determinaban la potenciación de largo plazo y responder así algunas preguntas apremiantes que me interesaban. Por ejemplo, ¿la

potenciación de largo plazo tiene diferentes fases, como la facilitación de largo plazo en *Aplysia*? ¿Corresponden esas presuntas fases al almacenamiento de corto y de largo plazo de la memoria espacial? Si éste era el caso, podríamos interferir una u otra fase de la potenciación de largo plazo y determinar así lo que realmente ocurre en el mapa espacial del hipocampo cuando un animal va conociendo un medio nuevo y lo recuerda.

Volver a estudiar el hipocampo, antiguo amor, me llenó de entusiasmo. Como me había mantenido al tanto de las investigaciones realizadas entretanto, no tuve la impresión de que habían pasado treinta años. Per Andersen y Roger Nicoll eran amigos míos. Sin embargo, lo que me acicateaba por encima de todo era el recuerdo de mis experimentos con Alden Spencer cuando estábamos en el NIH. Una vez más, sentía el desasosiego de estar al borde de algo nuevo, aunque esta vez blandía las armas de la tecnología de genética molecular, cuya potencia y especificidad ni Alden ni yo podíamos haber imaginado en nuestros sueños más audaces.

Los avances realizados en genética molecular tenían su raíz intelectual en la cruce selectiva de ratones. Experimentos realizados a principios del siglo xx demostraban que diversas líneas de ratones difieren no sólo en su constitución genética sino también en su comportamiento. Algunas líneas tenían grandes dotes para aprender una diversidad de tareas, mientras que otras se mostraban muy torpes en esas mismas tareas. Esas observaciones demostraban que los genes hacen su aporte al aprendizaje. Asimismo, los animales difieren en lo que respecta al temor, la sociabilidad y la crianza de la progenie. Utilizando el endocruzamiento, los especialistas en genética comportamental consiguieron crear líneas anormalmente temerosas y otras que no lo eran, y así vencieron el carácter aleatorio de la selección natural. De modo que la cruce selectiva constituía el primer paso para identificar los genes responsables de determinados comportamientos. El ADN recombinante nos permitía, además, tratar de identificar los genes específicos involucrados en un comportamiento, estado emocional o capacidad de aprendizaje, y estudiar a la vez el papel de esos genes en la modificación de las sinapsis que son su sustrato.

Hasta 1980, la genética molecular de los ratones descansaba en un método clásico denominado genética directa, técnica que utilizó Benzer en el caso de *Drosophila*. Se comienza exponiendo ratones a una sustancia química que, por lo general, lesiona un único gen de los 15.000 que constituyen el genoma del animal. Sin embargo, el daño es aleatorio, de modo que hay que adivinar cuál es el gen afectado. Se les plantea a los animales una diversidad de tareas para determinar cuáles son los genes afectados al azar, si es que existe alguno. Es necesario criar varias generaciones de ratones, de modo que la genética directa exige mucho tiempo y esfuerzo, aunque tiene la ventaja de que es objetiva: no se formulan hipótesis y, por consiguiente, no se impone ningún sesgo particular a la selección de los genes.

La técnica revolucionaria del ADN recombinante permitió desarrollar una estrategia menos exigente en tiempo y esfuerzo: la genética inversa. Cuando se aplica esta técnica, se suprime un gen del genoma o se lo introduce en él y luego se analizan los efectos de esa operación sobre el cambio sináptico y el aprendizaje. La genética inversa es una técnica sesgada pues está ideada para comprobar hipótesis específicas –por ejemplo, si un determinado gen y la proteína que él codifica intervienen en un comportamiento determinado–.

Aplicar la genética inversa en ratones fue posible gracias a dos métodos para modificar genes individuales. El primero, denominado transgénesis, implica la introducción de un gen foráneo –llamado transgen– en el ADN de un óvulo de ratón. Una vez fecundado el óvulo, el transgen forma parte ya del genoma del feto. Luego, se crían los ratones transgénicos hasta su madurez para obtener una línea genéticamente pura de ratones que expresen sin excepción el transgen en cuestión. El segundo método de modificación genética consiste en “suprimir” un gen del genoma. Se inserta en el ADN del ratón un segmento de material genético que impide el funcionamiento del gen y, por consiguiente, elimina la proteína que ese gen codifica del cuerpo del animal.

Vistos esos avances de la ingeniería genética, se me hacía evidente que el ratón era un animal experimental soberbio para identificar los genes y las proteínas responsables de las diversas formas de potenciación de largo plazo. Posteriormente, sería posible vincular esos

genes y proteínas con el almacenamiento de la memoria espacial. Si bien los ratones son mamíferos relativamente simples, tienen un cerebro anatómicamente similar al de los seres humanos en el que el hipocampo interviene en el almacenamiento de recuerdos de lugares y objetos, como ocurre en nosotros. Por otra parte, los ratones se crían con mucha mayor rapidez que otros mamíferos de mayor porte, como los gatos, los perros, los monos y los seres humanos. En consecuencia, es posible obtener en unos meses grandes poblaciones con una dotación genética idéntica, incluidos los transgenes y los genes suprimidos.

Además, esas nuevas y revolucionarias técnicas experimentales tenían ramificaciones biomédicas de importancia. Casi todos los genes del genoma humano existen en varias versiones diferentes, denominadas alelos, que están presentes en distintas proporciones en la población humana. Los estudios genéticos sobre perturbaciones neurológicas y psiquiátricas habían permitido identificar alelos que explicaban las diferencias comportamentales existentes entre personas normales, y alelos responsables de muchas perturbaciones neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica, el comienzo temprano del mal de Alzheimer, el mal de Parkinson, el mal de Huntington y diversas formas de epilepsia. La posibilidad de insertar en el genoma del ratón alelos causantes de enfermedades y estudiar luego los estragos producidos en el cerebro y en el comportamiento fue una verdadera revolución en la neurología.

El incentivo final para dedicarme al estudio de ratones genéticamente modificados fue la presencia en nuestro laboratorio de varios talentosos profesionales ya doctorados, como Seth Grant y Mark Mayford. Ellos sabían mucho más que yo sobre la genética de los ratones y tuvieron gran influencia en el rumbo que siguieron nuestras investigaciones. Grant fue el motor que me impulsó a trabajar con ratones genéticamente modificados, pero el pensamiento crítico de Mayford tuvo influencia más tarde, cuando comenzamos a mejorar los métodos que habíamos empleado en la primera generación de estudios comportamentales sobre ratones.

Los métodos que utilizamos originalmente para obtener ratones transgénicos afectaban todas las células del organismo. Necesitábamos, empero, una manera de restringir nuestras manipulacio-

nes genéticas al cerebro, y más específicamente a las regiones que constituyen los circuitos neurales de la memoria explícita. Mayford desarrolló técnicas para restringir la expresión de los genes recientemente implantados a ciertas regiones del cerebro. También desarrolló un método para cronometrar la expresión del gen en el cerebro, lo que nos permitió activarlo y desactivarlo. Fueron dos proezas que inauguraron una etapa nueva de nuestros estudios, adoptadas luego por otros investigadores. Hoy en día, siguen siendo los pilares de las investigaciones sobre el comportamiento en ratones genéticamente modificados.

El primer intento tendiente a relacionar la potenciación de largo plazo con la memoria espacial se hizo a fines de la década de 1980. Richard Morris, fisiólogo de la Universidad de Edimburgo, comprobó que se podía impedir la potenciación de largo plazo e interferir la memoria espacial bloqueando farmacológicamente el receptor NMDA. En forma independiente, Grant y yo en Columbia y Susumu Tonegawa y Alcino Silva, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, llevamos esa investigación un paso más adelante. Generamos una línea diferente de ratones genéticamente modificados que carecían de una proteína fundamental, vinculada, según se creía, con la potenciación de largo plazo. Luego observamos a los ratones modificados para ver cómo esa carencia afectaba el aprendizaje y la memoria, en comparación con ratones normales.

Verificamos las habilidades de los animales en varias tareas espaciales bien definidas. Por ejemplo, colocamos un ratón en el centro de una plataforma circular grande de color blanco, bien iluminada, rodeada por cuarenta agujeros dispuestos en circunferencia, de los cuales sólo uno llevaba a otra cámara. La plataforma estaba ubicada en un cuarto pequeño, con todas las paredes decoradas con marcas diferentes y características. A los ratones no les gusta andar en espacios abiertos, especialmente si están bien iluminados, pues allí se sienten vulnerables e intentan escapar. En nuestro caso, la única manera que tenían de escapar era encontrar el agujero que llevaba a la otra cámara. En última instancia, los ratones encontraban el agujero aprendiendo la relación espacial existente entre el agujero y las marcas de las paredes.

Cuando tratan de huir, recurren sucesivamente a tres estrategias: aleatoria, serial y espacial. Todas ellas les permiten hallar la puerta de la cámara, pero no son igualmente eficaces. Al principio, los ratones se dirigen al azar hacia cualquier puerta, pero pronto se dan cuenta de que esa estrategia no es fructífera. A continuación, comienzan por un agujero y luego prueban consecutivamente todos los que le siguen hasta que encuentran el que los conduce a la cámara. Es una estrategia mejor, pero no es la óptima. Ninguna de esas dos estrategias es espacial porque ninguna exige que el ratón tenga almacenado en el cerebro un mapa de la organización espacial del entorno, y ninguna de las dos reclama la intervención del hipocampo. Por último, los ratones recurren a una estrategia espacial que exige la intervención del hipocampo. Aprenden a observar para descubrir cuál es la pared correspondiente al agujero por el que pueden huir y, a partir de ese momento, se lanzan en línea recta hacia allí utilizando las marcas de la pared como guía. La mayor parte de los ratones superan rápidamente las dos primeras etapas y aprenden a usar la estrategia espacial en poco tiempo.

Nos concentramos entonces en la potenciación de largo plazo en una región del hipocampo que se llama vía colateral de Schaffer. Larry Squire, de la Universidad de California, San Diego, había comprobado que las perturbaciones de esa vía producían un déficit de memoria similar al experimentado por H. M., el paciente de Brenda Milner. Descubrimos que la supresión de un gen determinado que codifica una proteína importante para la potenciación de largo plazo comprometía el reforzamiento sináptico en la vía colateral de Schaffer. Además, ese defecto genético estaba correlacionado con un defecto en la memoria espacial del ratón.

Todos los años, el Laboratorio Cold Spring Harbor organiza una reunión dedicada exclusivamente a un tema importante de biología. El tema de 1992 era “La superficie celular” pero, como todos pensaban que las investigaciones de Susumu Tonegawa y las nuestras sobre los genes de la memoria en los ratones eran sumamente interesantes, se creó otra sesión, que nada tenía que ver con la superficie celular, para que pudiéramos dar charlas consecutivas al respecto. Los dos presentamos nuestros respectivos experimentos sobre la supresión de un gen y su efecto en la potenciación de largo plazo

en una vía del hipocampo y en la memoria. Hasta ese momento, era la correlación más directa entre la potenciación de largo plazo y la memoria espacial. Poco después, los dos avanzamos un paso más y estudiamos la relación entre la potenciación de largo plazo y el mapa espacial del entorno que se forma en el hipocampo.

En el momento de esa reunión, Tonegawa y yo ya nos conocíamos algo. En la década de 1970, él había hallado los fundamentos genéticos de la diversidad de los anticuerpos, extraordinario aporte a la inmunología por el que en 1987 recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Con esa hazaña como respaldo, quiso dedicarse al cerebro a fin de conquistar nuevos territorios para la ciencia. Era amigo de Richard Axel, quien le sugirió que hablara conmigo.

En 1987, cuando vino a verme, el problema que más preocupaba a Tonegawa era la conciencia. Traté de fomentar su entusiasmo por la investigación cerebral y de disuadirlo de investigar la conciencia, tema demasiado difícil y mal definido como para abordarlo molecularmente en esa época. Susumu había comenzado a utilizar ratones genéticamente modificados para estudiar el sistema inmune, de modo que dedicarse al aprendizaje y a la memoria fue una decisión natural y realista de su parte cuando Silva se incorporó a su laboratorio.

Desde 1992 muchos otros grupos de investigación han obtenido resultados similares a los nuestros. Si bien son ocasionales, hay importantes excepciones a la relación existente entre las alteraciones de la potenciación de largo plazo y una memoria espacial deficiente. Todo ello indica que es un tema conveniente para comenzar a investigar los mecanismos moleculares de la potenciación de largo plazo y el papel de todas esas moléculas en el almacenamiento de la memoria.

Sabíamos que la memoria espacial de los ratones, como la memoria implícita de *Aplysia* y *Drosophila*, tiene dos componentes: una memoria de corto plazo que no exige la síntesis de proteína y una memoria de largo plazo que sí la necesita. Yo quería averiguar si el almacenamiento de la memoria explícita de corto y de largo plazo también implica mecanismos sinápticos y moleculares específicos. En *Aplysia*, la memoria de corto plazo exige cambios sinápticos de corto plazo que dependen exclusivamente de las señales de un

segundo mensajero. La memoria de largo plazo implica cambios sinápticos más persistentes que también requieren alteraciones en la expresión de genes.

Con mis colegas analizamos en nuestro laboratorio cortes de hipocampo de ratones modificados genéticamente y hallamos que en cada una de las tres vías principales del hipocampo, la potenciación de largo plazo tiene dos fases similares a las de la facilitación de largo plazo en *Aplysia*. Un único tren de estímulos eléctricos produce una fase temprana y transitoria de potenciación de largo plazo que dura un período variable, comprendido entre una y tres horas, y no exige la síntesis de nueva proteína. La reacción de las neuronas ante esos estímulos era exactamente la que había descrito Roger Nicoll: se activan los receptores NMDA en la célula postsináptica, lo que permite la afluencia de iones de calcio hacia su interior. En este caso, el calcio actúa como segundo mensajero: dispara la potenciación de largo plazo incrementando la respuesta al glutamato de los receptores AMPA existentes y estimulando la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana de la célula postsináptica. En respuesta a ciertos perfiles de estimulación, la célula postsináptica también devuelve una señal a la presináptica solicitando más glutamato.

Cuando se aplican trenes repetidos de estímulos, se produce una fase tardía de potenciación de largo plazo que dura más de un día. Hallamos que las propiedades de esa fase, inexplorada hasta entonces, eran muy semejantes a las de la facilitación de largo plazo de la tenacidad sináptica en *Aplysia*. Tanto en *Aplysia* como en los ratones, la fase tardía de potenciación de largo plazo sufre una gran influencia de interneuronas moduladoras, que en los ratones intervienen para convertir la modificación homosináptica de corto plazo en modificación heterosináptica de largo plazo. En los ratones, esas neuronas liberan dopamina, neurotransmisor utilizado por lo general en los mamíferos para suscitar atención y refuerzo. Como la serotonina en *Aplysia*, la dopamina hace que un receptor del hipocampo active una enzima que incrementa la cantidad de AMP cíclico. Sin embargo, buena parte del incremento de AMP cíclico en el hipocampo de los ratones se produce en la célula postsináptica, mientras que en *Aplysia*, el incremento se produce en la neurona senso-

rial presináptica. En los dos casos, el AMP cíclico convoca a la proteína quinasa A y a otras proteínas quinasas, lo que causa a su vez la activación de la CREB y de los genes efectores.

Uno de los hechos sorprendentes que encontramos al estudiar la memoria en *Aplysia* fue la existencia del gen supresor de la memoria que produce la proteína CREB-2. Cuando se bloquea en *Aplysia* la expresión de ese gen, el reforzamiento se afianza y aumenta el número de sinapsis vinculadas con la facilitación de largo plazo. En los ratones, descubrimos que bloquear ese gen y otros de función similar mejora la potenciación de largo plazo en el hipocampo y la memoria espacial.

En el curso de estas investigaciones, volví a colaborar una vez más con Steven Siegelbaum. Estábamos interesados en particular en un canal iónico que inhibe el reforzamiento sináptico, en especial en ciertas dendritas. Alden Spencer y yo habíamos estudiado esas dendritas en 1959 y habíamos llegado a la conclusión de que producen potenciales de acción en respuesta a la actividad de la vía perforante, que va de la corteza entorrinal al hipocampo. Con Steve, criamos ratones en los que el gen correspondiente a ese canal iónico en particular estaba ausente. Descubrimos que la potenciación de largo plazo en respuesta a la estimulación de la vía perforante era mucho mejor en esos ratones, en parte debido a los potenciales de acción dendríticos. Como consecuencia, esos ratones eran brillantes: ¡tenían una memoria espacial mucho más potente que los ratones normales!

En el laboratorio, mis colegas y yo también descubrimos que, a diferencia de la memoria implícita de *Aplysia* y *Drosophila*, la memoria explícita del cerebro de los mamíferos exige varios reguladores de genes, además de la proteína CREB. Aunque las pruebas no son concluyentes, parecería que en los ratones la expresión de genes también da origen a modificaciones anatómicas, específicamente al desarrollo de nuevas conexiones sinápticas.

Pese a las importantes diferencias comportamentales entre la memoria implícita y la explícita, a lo largo de millones de años de evolución algunos aspectos del almacenamiento de la memoria implícita en los invertebrados se han conservado en los mecanismos de la memoria explícita de los vertebrados. Aunque el gran neurofi-

siólogo John Eccles me aconsejó al principio de mi carrera científica que no abandonara las investigaciones sobre el espléndido cerebro de los mamíferos optando por un animal marino pegajoso y carente de cerebro, es evidente ahora que todos los animales comparten varios mecanismos moleculares cruciales para la memoria.

El estudio en ratones de la memoria explícita relativa al espacio me llevó inevitablemente a cuestiones más vastas que al comienzo de mi carrera habían despertado mi interés por el psicoanálisis. Empezaba a reflexionar sobre la naturaleza de la atención y la conciencia, estados mentales que no están vinculados con simples acciones reflejas sino que acompañan procesos psicológicos complejos. Quería concentrar mis estudios en la representación cerebral del espacio –ámbito interno en el que navega el ratón– y el modo en que la atención modifica esa representación. Al tomar esa decisión, me apartaba de *Aplysia*, organismo que ya comprendíamos razonablemente, y me adentraba en los sistemas cerebrales de los mamíferos, que sólo habían entregado a la ciencia unos pocos resultados apasionantes y dejaban muchas cuestiones sin resolver (como en alguna medida todavía ocurre). No obstante, había llegado el momento de tratar de dar un paso adelante en la biología molecular de la cognición.

Al investigar la memoria implícita en *Aplysia*, había construido un enfoque neurobiológico y molecular de los procesos mentales elementales que se fundamentaba en las investigaciones de Pavlov y los conductistas. Sus métodos eran rigurosos, pero reflejaban una definición estrecha y limitada del comportamiento, cuyo eje eran las acciones motoras. Por el contrario, nuestras investigaciones sobre la memoria explícita y el hipocampo planteaban enormes dificultades intelectuales, en gran medida porque la codificación y la evocación de la memoria espacial reclaman atención consciente.

Como primer paso para pensar la compleja memoria espacial y su representación interna en el hipocampo, abandoné las concep-

ciones conductistas y recurrí a los psicólogos cognitivistas, sucesores científicos de los psicoanalistas que reflexionaron por primera vez sistemáticamente acerca de la re-creación del mundo externo en el cerebro y su representación.

La psicología cognitiva surgió en la década de 1960 para superar las limitaciones del conductismo. Si bien intentaban conservar el rigor experimental del conductismo, los psicólogos cognitivistas se dedicaban a procesos mentales más complejos y más próximos al territorio del psicoanálisis. Como había sucedido antes en gran medida con los psicoanalistas, los cognitivistas no se conformaban con describir meramente las respuestas motoras suscitadas por estímulos sensoriales. Antes bien, se interesaban en investigar los mecanismos cerebrales que intervienen entre el estímulo y la respuesta: los mecanismos que convierten un estímulo sensorial en acción. Así, los psicólogos cognitivistas idearon experimentos que les permitían inferir cómo se transforma en el cerebro la información sensorial proveniente de los ojos y los oídos produciendo imágenes, palabras o acciones.

Su pensamiento estaba orientado por dos supuestos no manifiestos. El primero de ellos era la idea kantiana de que en el cerebro hay conocimiento *a priori*, “conocimiento que es [...] independiente de la experiencia”. Esa idea había sido adoptada más tarde por la escuela europea de la *Gestalt*, precursora junto con el psicoanálisis de la moderna psicología cognitiva. Los psicólogos de esta escuela argumentaban que la coherencia de nuestras percepciones proviene de una capacidad intrínseca del cerebro para construir sentido a partir de las propiedades del mundo, propiedades que los órganos periféricos de los sentidos sólo pueden captar de manera limitada. Así, la teoría sostenía que el cerebro puede extraer sentido de un análisis restringido de una escena visual porque el sistema visual no se limita a registrar la escena pasivamente, como una cámara. Por el contrario, la percepción es creativa: el sistema visual transforma las distribuciones bidimensionales de luz en la retina en un mundo tridimensional. Inscritas en las vías neurales del cerebro hay reglas complejas para adivinar, que le permiten al cerebro extraer información de un conjunto relativamente exiguo de señales sensoria-

les que ingresan y transformarlas en una imagen con sentido. Concebido de esta manera, el cerebro es, por excelencia, ¡una máquina para resolver ambigüedades!

Los psicólogos cognitivistas demostraron esa capacidad cerebral mediante el estudio de las ilusiones, es decir, las interpretaciones erróneas de la información visual por parte del cerebro. Por ejemplo, una imagen que no contiene el trazo completo del contorno de un triángulo se ve sin embargo como un triángulo porque el cerebro espera que se formen ciertas imágenes (figura 22.1). Las expectativas del cerebro forman parte intrínseca de la organización anatómica y funcional de las vías visuales y, en parte, son producto de la experiencia, pero, en una proporción mucho más grande, del cableado neural innato correspondiente a la visión.

Para apreciar esas avanzadas aptitudes perceptuales, es útil comparar la capacidad computacional del cerebro con la de dispositivos artificiales de procesamiento de información y de cómputo. Cuando alguien se sienta en las mesas ubicadas en la acera de un café y observa a los transeúntes, puede distinguir rápidamente a los hombres de las mujeres y a los conocidos de los desconocidos usando indicios mínimos. Parece que la actividad de percibir y de reconocer obje-

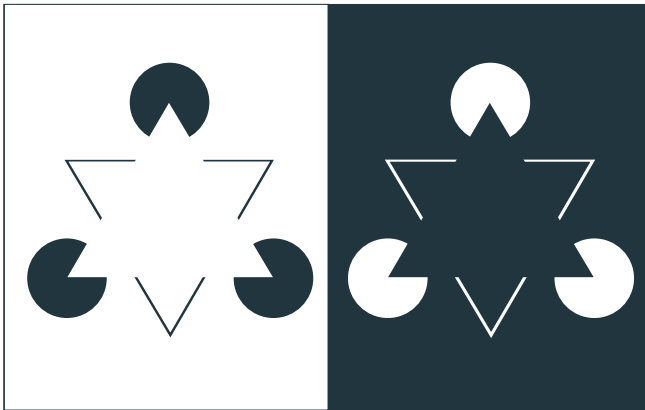


Figura 22.1. Reconstrucción de la información sensorial por parte del cerebro.

El cerebro resuelve las ambigüedades creando figuras a partir de datos incompletos, aportando, por ejemplo, las líneas que faltan en estos triángulos. Si se oculta una parte de estas imágenes, el cerebro carece de algunos de los indicios que utiliza para inferir conclusiones, y los triángulos desaparecen de nuestra percepción.

tos y personas no requiere esfuerzo. No obstante, a partir de la construcción de máquinas inteligentes los especialistas en ciencias de la computación descubrieron que esas discriminaciones perceptuales exigen cómputos que ninguna computadora actual está siquiera en condiciones de imitar. Reconocer a una persona es ya una verdadera hazaña computacional. Todas nuestras percepciones —visuales, auditivas, olfativas y táctiles— son proezas analíticas.

El segundo supuesto de los psicólogos cognitivistas fue que el cerebro logra esas proezas analíticas desarrollando una representación interna del mundo externo —un mapa cognitivo— y utilizándolo después para generar una imagen con sentido de lo que está ahí afuera para ver y oír. Luego, el mapa cognitivo se combina con información acerca de sucesos del pasado y se modula mediante la atención. Por último, las representaciones sensoriales se utilizan para organizar y orquestar la acción con un fin.

La idea de un mapa cognitivo resultó sumamente útil para el estudio del comportamiento y aproximó la psicología cognitiva y el psicoanálisis. Además, aportó una noción de la mente mucho más amplia y más interesante que la del conductismo. Con todo, la concepción no carecía de problemas. El principal era que las representaciones internas postuladas por los cognitivistas eran meros palpitos elaborados: no era posible estudiarlas en forma directa y no eran accesibles al análisis objetivo. Para contemplar las representaciones internas, es decir, para tener un atisbo de la caja negra de la mente, los cognitivistas debían unir sus fuerzas con la de los biólogos.

Por suerte, en la década de 1960, momento preciso en que nacía la psicología cognitiva, maduraba también la biología de las funciones cerebrales superiores. Durante las dos décadas posteriores, los conductistas y los cognitivistas empezaron a colaborar con los especialistas en el cerebro. Como consecuencia, la neurociencia, disciplina biológica que se ocupaba de los procesos cerebrales, se fue fusionando con la psicología conductista y cognitiva, disciplinas que se ocupaban de los procesos mentales. El producto de esa confluencia fue un nuevo campo del conocimiento —la neurociencia cognitiva—, que se interesaba por la biología de las representaciones internas y descansaba fundamentalmente en dos líneas de inves-

tigación: el estudio electrofisiológico de cómo se representa la información en el cerebro de los animales y las imágenes funcionales de representaciones sensoriales y otras representaciones internas complejas en el cerebro de seres humanos vivos e intactos tomadas en el curso del comportamiento.

Los dos enfoques se utilizaron para estudiar la representación interna del espacio que yo pretendía investigar, y revelaron que el espacio es en realidad la más compleja de todas las representaciones sensoriales. Para abordar la cuestión, primero debía imbuirme de lo que ya se había aprendido a partir de representaciones más simples. Afortunadamente, las personas que habían hecho los aportes más importantes en ese campo eran Wade Marshall, Vernon Mountcastle, David Hubel y Torsten Wiesel, a quienes conocía muy bien, así como sus trabajos.

El estudio electrofisiológico de la representación sensorial fue iniciado por mi mentor, Wade Marshall, primer científico que investigó cómo se representan en la corteza cerebral el tacto, la visión y la audición. Marshall comenzó por estudiar la representación del tacto. En 1936, descubrió que la corteza somatosensorial del gato contiene un mapa de la superficie corporal. En colaboración luego con Philip Bard y Clinton Woolsey, consiguió construir un mapa pormenorizado de la representación interna de toda la superficie corporal en el cerebro de los monos. Pocos años después, Wilder Penfield hizo un mapa de la corteza somatosensorial humana.

Esos estudios fisiológicos revelaron dos principios relativos a los mapas sensoriales. Primero, tanto en los seres humanos como en los monos cada parte del cuerpo está representada sistemáticamente en la corteza. Segundo, los mapas sensoriales no son meras réplicas directas en el cerebro de la topografía superficial del cuerpo. Por el contrario, implican una distorsión espectacular de la forma del cuerpo pues cada región está representada en proporción directa a su importancia para la percepción sensorial y no en relación con su tamaño. Así, las yemas de los dedos y la boca, regiones extremadamente sensibles para el tacto, tienen una representación mucho más grande que la piel de la espalda, más extensa pero menos sensible. Esa distorsión en la representación refleja la densidad de la

inervación sensorial en diferentes zonas del cuerpo. Woolsey descubrió luego distorsiones similares en otros animales experimentales; en los conejos, por ejemplo, la cara y la nariz tienen la representación más grande en el cerebro porque son las herramientas primordiales que utiliza el animal para explorar el ambiente. Además, como hemos visto en otro capítulo, la experiencia puede modificar esos mapas internos.

A principios de la década de 1950, Vernon Mountcastle, de Johns Hopkins, amplió el análisis de las representaciones sensoriales tomando registros de células individuales. Descubrió así que las neuronas individuales de la corteza somatosensorial sólo responden a señales provenientes de una región limitada de la piel, que denominó campo receptor de la neurona. Por ejemplo, puede ocurrir que una célula correspondiente a la zona de la mano de la corteza somatosensorial del hemisferio izquierdo responda exclusivamente a la estimulación de la yema del dedo mayor de la mano derecha y nada más.

Mountcastle descubrió también que la sensación táctil está compuesta por varias submodalidades perfectamente nítidas: por ejemplo, el tacto comprende la sensación producida por una presión intensa sobre la piel y también la producida por el suave roce de un pincel. Comprobó que cada una de esas modalidades tiene una vía específica en el cerebro y que esa segregación de las vías se mantiene en cada relevo del tallo cerebral y del tálamo. El ejemplo más notable de tal segregación es evidente en la corteza somatosensorial, organizada en columnas de células nerviosas que se extienden desde su superficie superior hasta la inferior. Cada una de esas columnas está consagrada a una modalidad y una región de la piel. Así, todas las células de una columna determinada pueden recibir información relativa al contacto superficial en la yema del dedo índice, por ejemplo. Las células de otra columna pueden recibir información relativa a presiones en el dedo índice. Las investigaciones de Mountcastle revelaron hasta qué grado se desconstruyen los mensajes sensoriales sobre el tacto: cada submodalidad se analiza por separado y sólo se reconstruye y combina en etapas posteriores del procesamiento de la información. Mountcastle propuso, además, la idea generalmente aceptada hoy en día de que esas

columnas constituyen los módulos básicos de procesamiento de información en la corteza.

Otras modalidades sensoriales están organizadas de manera similar, aunque el análisis de la percepción es más detallado en el caso de la visión que en cualquier otro de los sentidos. La información visual, transmitida de un punto a otro a lo largo de la vía que parte de la retina y llega al córtex, también se transforma de una manera precisa: primero se desconstruye y luego se reestructura sin que tengamos conciencia alguna de ese proceso.

A principios de la década de 1950, Stephen Kuffler hizo registros de células individuales de la retina y descubrió que las señales de esas células no indican niveles absolutos de luz; por el contrario, indican contrastes entre claro y oscuro. También descubrió que la luz difusa no es el estímulo más eficaz para excitar las células de la retina, que responden primordialmente a pequeñas manchas de luz. David Hubel y Torsten Wiesel, por su parte, comprobaron que rige el mismo principio en el siguiente relevo, en el tálamo. No obstante, hicieron un descubrimiento sorprendente: una vez que la señal llega a la corteza, se transforma. Así, la mayoría de las células corticales no responden a pequeñas manchas de luz, sino a los contornos lineales, a los bordes prolongados entre áreas más claras y más oscuras, como los que delimitan los objetos de nuestro entorno.

Más sorprendente aun, cada célula de la corteza visual primaria responde exclusivamente a una orientación específica de esos contornos determinados por el contraste entre claro y oscuro. Así, si alguien hace rotar lentamente ante nuestros ojos un bloque cuadrado, cambiando paulatinamente el ángulo de cada arista, se disparan células diferentes en respuesta a esos ángulos diferentes. Algunas células responden mejor cuando el borde lineal está orientado verticalmente, otras cuando el borde es horizontal, y un tercer grupo cuando el eje está en un ángulo oblicuo. La desconstrucción de los objetos visuales en segmentos lineales de diferente orientación parece ser el paso inicial para codificar la forma de los objetos de nuestro entorno. A continuación, Hubel y Wiesel descubrieron que en el sistema visual, como en el somatosensorial, las

células de propiedades similares se agrupan en columnas (en este caso, se trata de células con ejes de orientación similares).

Esas investigaciones me resultaron apasionantes. En el campo de la ciencia del cerebro, constituyen el aporte más importante para la comprensión de la organización de la corteza desde los trabajos de Cajal, a principios del siglo xx. Cajal reveló que las interconexiones entre poblaciones de células nerviosas individuales son precisas. Mountcastle, Hubel y Wiesel nos mostraron la importancia funcional de esos perfiles de interconexiones: revelaron que las conexiones filtran y transforman la información sensorial en el camino hacia la corteza y en la corteza misma, y también demostraron que la corteza está organizada en compartimientos o módulos funcionales.

Apoyándonos en los trabajos de Mountcastle, Hubel y Wiesel podemos vislumbrar los principios de la psicología cognitiva en escala celular. Estos tres investigadores confirmaron, además, las inferencias de la psicología gestáltica, según la cual la impresión de que nuestras percepciones son precisas y directas es una ilusión perceptual. El cerebro no se limita a aceptar los datos brutos que recibe a través de los sentidos y reproducirlos. Por el contrario, cada sistema sensorial primero los analiza y desconstruye, y luego reconstruye la información bruta que le llega conforme con sus propias reglas y conexiones... ¡sombras de Immanuel Kant!

Los sistemas sensoriales son generadores de hipótesis. No confrontamos el mundo en forma directa ni precisa, sino, según palabras de Mountcastle,

[...] a partir de un cerebro vinculado con lo que está “ahí afuera” por medio de unos pocos millones de frágiles fibras nerviosas sensoriales, nuestros únicos canales de información, único medio de contacto con la realidad. Esos canales también proporcionan algo esencial para la vida: una excitación aferente que mantiene el estado consciente, la conciencia del yo.

Las sensaciones son producto de las funciones codificadoras de las terminales sensoriales y de la mecánica neural integradora del sistema nervioso central. Las fibras nerviosas aferentes no son grabadores de alta fidelidad pues acentúan ciertas caracte-

rísticas del estímulo y descartan otras. Con respecto a las fibras nerviosas, la neurona del sistema nervioso central es una narradora jamás fidedigna del todo, que origina distorsiones de calidad y de cantidad. [...] *La sensación es una abstracción del mundo real, no su réplica.*

Investigaciones posteriores sobre el sistema visual demostraron que, además de la disección de objetos en segmentos lineales, otros aspectos de la percepción visual—el movimiento, la profundidad, la forma y el color— se separan unos de otros y llegan al cerebro por vías diferentes para combinarse allí y coordinarse en una percepción unificada. Una parte importante de esa separación se produce en el área visual primaria de la corteza, que da origen a dos vías paralelas. Una de ellas, la que indica “de qué se trata”, transmite información acerca de la forma de un objeto: su aspecto. La otra vía, que indica “dónde” está el objeto, lleva información acerca del movimiento del objeto en el espacio: su ubicación. Esas dos vías neurales terminan en regiones superiores de la corteza, encargadas de procesos más complejos.

La idea de que diferentes regiones del cerebro podían manipular aspectos distintos de la percepción visual fue formulada por primera vez por Freud a fines del siglo XIX, cuando sugirió que la incapacidad de ciertos pacientes para reconocer características específicas del mundo visual no se debía a un déficit sensorial (producto de lesiones en la retina o en el nervio óptico), sino a un defecto cortical que afectaba su capacidad para combinar diversos aspectos de la visión en un todo con sentido. Esos defectos, bautizados por él como *agnosias* (pérdidas de conocimiento), pueden ser muy específicos. Por ejemplo, hay defectos específicos causados por lesiones en cada una de las dos vías descritas, la del “de qué se trata” y la del “dónde”. Una persona que padece una agnosia relativa a la profundidad, debida a un defecto en la segunda vía, no puede percibir la profundidad aunque en todo otro aspecto su visión esté intacta. Uno de esos pacientes no podía “apreciar la profundidad ni el espesor de los objetos que veía. [...] Un individuo muy corpulento podía parecerle una figura de cartón; todo para él era totalmente plano”. Análogamente, las personas que padecen una agnosia relativa al movimiento no

pueden percibirlo aunque todas sus otras capacidades perceptivas sean normales.

Hay indicios notables en el sentido de que una región discreta de la vía del “de qué se trata” se especializa en el reconocimiento de rostros. Después de un accidente cerebrovascular, ciertos pacientes pueden reconocer un rostro como tal, identificar sus distintas partes e incluso determinar las emociones que expresa, pero son incapaces de vincularlo con una persona determinada. Con frecuencia, los pacientes que padecen esta perturbación (prosopagnosia) no pueden reconocer a parientes cercanos ni su propia cara en el espejo. No han perdido la capacidad de reconocer la identidad de una persona: lo que han perdido es la conexión entre una cara concreta y una identidad determinada. Para reconocer a un amigo íntimo o a un pariente, esos pacientes deben confiar en el sonido de la voz o en otros indicios que no son visuales. En un ensayo ya clásico titulado *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*,* el talentoso neurólogo y neuropsicólogo Oliver Sacks describe a un paciente con prosopagnosia que no pudo reconocer a su esposa cuando se hallaba sentada junto a él y, confundiéndola con un sombrero, intentó levantarla y ponerla en la cabeza cuando estaba por irse del consultorio.

¿Cómo se organiza la información acerca del movimiento, la profundidad, el color y la forma de un objeto, transmitida por vías neurales paralelas, como percepción coherente? Este problema, que ha recibido el nombre de problema de la integración, está vinculado con la univocidad de la experiencia consciente: en otras palabras, está relacionado con el hecho de que, cuando vemos a un chico que anda en bicicleta, no vemos el movimiento en sí, sin una imagen, ni una imagen estática, sin movimiento, sino una imagen coherente, tridimensional y móvil del niño que anda en bicicleta. Se cree que el problema se resuelve mediante la asociación transitoria de varias vías neurales independientes con funciones discretas. ¿Cómo se produce esa integración, y dónde? Semir Zeki, eminente estudioso de la percepción visual que trabaja en el University College de Londres resume así esta cuestión:

* Oliver Sacks, *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*, Barcelona, Anagrama, 2004. [N. de la T.]

A primera vista, el problema de la integración puede parecer bastante simple. Desde la perspectiva lógica, sólo exige que todas las señales provenientes de las regiones visuales especializadas se reúnan y “hagan saber” a una única región cortical maestra cuáles son los resultados de sus respectivas operaciones. Hecho esto, podríamos pensar que esa región cortical maestra sintetiza la información recibida de las diversas fuentes y nos proporciona la imagen final. Sin embargo, el cerebro tiene una lógica propia. [...] Si todas las regiones visuales dan noticia de sus operaciones a una única región cortical maestra, ¿a qué o a quién hace saber sus propias operaciones esa región? Para decirlo de manera más vívida: ¿quién “mira” la imagen visual que proporciona esa región maestra? El problema no se plantea exclusivamente con respecto a las imágenes visuales y a la corteza visual. Por ejemplo, ¿quién escucha la música que proporciona la región auditiva maestra o quién siente el olor que proporciona la corteza olfativa maestra? De hecho, no tiene sentido proseguir ahondando en ese espléndido diseño pues nos topamos aquí con un hecho anatómico de importancia, que puede ser menos espléndido pero en última instancia más esclarecedor: *no existe ninguna región cortical individual a la que pasen en forma exclusiva su información las restantes regiones corticales, sea en el sistema visual o en cualquier otro. En suma, la corteza debe utilizar una estrategia diferente para generar la imagen visual integrada.*

Cuando un neurocognitivista observa el cerebro de un animal experimental, puede ver qué células se activan y puede interpretar y comprender lo que el cerebro percibe. Ahora bien, ¿cuál es la estrategia del cerebro para interpretarse a sí mismo? Esta cuestión, fundamental para la índole unitaria de la experiencia consciente, sigue siendo uno de los misterios irresueltos de la nueva ciencia de la mente.

Ed Evarts, Robert Wurtz y Michael Goldberg elaboraron en el NIH un enfoque para abordar la cuestión. Desarrollaron métodos novedosos para registrar la actividad de células nerviosas individuales en el cerebro de monos intactos que conservaban su capacidad comportamental, tomando como eje tareas cognitivas que exigen acción y atención. Esas nuevas técnicas de investigación permitieron que

otros investigadores como Anthony Movshon, de NYU, y William Newsome de Stanford correlacionaron la acción de células cerebrales individuales con el comportamiento complejo —es decir, con la acción y la percepción— y observaron qué efectos produce sobre ellos la estimulación o la reducción de la actividad de pequeños grupos de células.

Esos estudios permitieron también explorar en qué medida la atención y la toma de decisiones modifica el disparo de células nerviosas individuales involucradas en el procesamiento perceptual o motor. Así, a diferencia del conductismo, que se interesaba exclusivamente en el comportamiento originado por la respuesta de un animal a un estímulo, y a diferencia también de la psicología cognitiva, que se interesaba por la noción abstracta de una representación interna, la fusión de la psicología cognitiva y la neurobiología celular reveló una representación física concreta —una aptitud del cerebro para procesar información— que lleva a un comportamiento. Esos estudios demostraron que la inferencia inconsciente descrita por Helmholtz en 1860, ese procesamiento inconsciente de información que interviene entre un estímulo y una respuesta, también puede analizarse en escala celular.

Los estudios celulares sobre la representación interna del mundo sensorial y motor en la corteza cerebral avanzaron en la década de 1980 gracias a la utilización de imágenes cerebrales. Estas técnicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y las imágenes funcionales por resonancia magnética nuclear (RMNF), dieron un gran empuje a las investigaciones iniciadas por Paul Broca, Carl Wernicke, Sigmund Freud, el neurólogo británico John Hughlings Jackson y Oliver Sacks, pues revelaron el escenario cerebral de una diversidad de funciones comportamentales complejas. Con esas novedosas tecnologías, los investigadores podían observar el cerebro y ver los circuitos neurales en acción, en lugar de simples células individuales.

Por mi parte, estaba convencido de que la clave para comprender los mecanismos moleculares de la memoria espacial era comprender cómo se representa el espacio en el hipocampo. Como era de esperar dada su importancia en la memoria explícita, la memoria

espacial del entorno tiene una representación interna conspicua en el hipocampo, hecho evidente incluso a escala anatómica. Por ejemplo, en las aves cuya memoria espacial tiene especial importancia –como las que almacenan alimentos en muchos lugares distintos– el hipocampo tiene mayor tamaño que en otras aves.

Otro caso digno de mención son los conductores de taxis de Londres. A diferencia de sus colegas de otras ciudades, los taxistas de Londres deben aprobar un riguroso examen para obtener su licencia. En esa prueba, deben demostrar que conocen el nombre de todas las calles de la ciudad y de las rutas más convenientes para unir dos puntos cualesquiera. Mediante estudios de resonancia magnética fue posible comprobar que, al cabo de dos años de rigurosa atención centrada en las calles de Londres, los taxistas de esa ciudad tienen un hipocampo de mayor tamaño que otras personas de la misma edad. Es más, el tamaño del hipocampo continúa aumentando con los años transcurridos en el oficio. Por otra parte, las imágenes también mostraron que el hipocampo se activa cuando se imagina un viaje: cuando se le pide al taxista que indique cómo llegar a un destino en particular. Pues bien, ¿cómo se representa el espacio en el hipocampo a escala celular?

Para responder todas estas preguntas, recurrí a las ideas y a las herramientas de la biología molecular aplicándolas a estudios ya existentes sobre la representación interna del espacio en los ratones. Comenzamos utilizando ratones modificados genéticamente para estudiar el efecto de determinados genes sobre la potenciación de largo plazo en el hipocampo y sobre la memoria espacial explícita. Estábamos en condiciones de indagar cómo la potenciación de largo plazo contribuye a estabilizar la representación espacial interna y cómo la atención –característica definitoria de la memoria explícita– modula esa representación. Ese enfoque mixto, que iba desde las moléculas a la mente, allanó el camino hacia una biología molecular de la cognición y la atención, y terminó de bosquejar un panorama sintético que habría de culminar en una ciencia de la mente.

El conocimiento del espacio es fundamental para el comportamiento de todas las criaturas vivientes, desde los caracoles hasta los seres humanos. Como afirma John O'Keefe, "el espacio desempeña un papel en todo nuestro comportamiento. Vivimos en el espacio, nos movemos a través de él, lo exploramos y lo defendemos". El sentido del espacio es fundamental pero misterioso porque, a diferencia de otros sentidos, no hay para él un órgano sensorial especializado. Cabe preguntar entonces, ¿cómo se representa el espacio en el cerebro?

Kant, uno de los precursores de la psicología cognitiva, sostenía que la capacidad de representar el espacio es una aptitud innata de nuestra mente. Pensaba que el ser humano nace con principios innatos acerca del espacio y el tiempo, de modo que cuando se suscitan sensaciones —por obra de objetos, melodías o experiencias táctiles— ellas se entretajan automáticamente de manera específica con las nociones de espacio y de tiempo. O'Keefe aplicó esta concepción kantiana del espacio a la memoria explícita. Sostuvo que muchas formas de memoria explícita (por ejemplo, los recuerdos de personas y de objetos) utilizan coordenadas espaciales; en otras palabras, que recordamos a los individuos y los acontecimientos en el seno de un contexto espacial. No era una idea nueva. En el año 55 a.C., Cicerón, gran poeta y orador romano, describió un método de los griegos para recordar palabras imaginando en sucesión las habitaciones de una casa, asociando las palabras con cada cuarto y recorriendo luego mentalmente las habitaciones en el orden preestablecido (método que algunos actores utilizan hasta hoy).

Puesto que no hay un órgano sensorial dedicado al espacio, su representación interna es una operación cognitiva por excelencia: el problema de la integración en gran escala. El cerebro debe combinar *inputs* que provienen de varias modalidades sensoriales distintas y generar luego una representación interna global que no dependa exclusivamente de ningún *input*. Por lo general, el cerebro representa la información espacial en muchas regiones y de muchas maneras diferentes, de suerte que las propiedades de cada representación varían según su finalidad. Por ejemplo, para construir algunas representaciones espaciales el cerebro utiliza por lo común coordenadas *egocéntricas* (coordenadas cuyo punto de origen es el receptor), codificando la ubicación de una luz con respecto a la fovea o el origen de un olor o un contacto táctil con respecto al cuerpo. Los seres humanos y los monos también usan la representación egocéntrica para ubicar un ruido inesperado, moviendo los ojos hacia un lugar en particular. *Drosophila* la utiliza para evitar un olor que tiene asociaciones desagradables y *Aplysia* para generar el reflejo de retracción de la branquia. En el caso de otros comportamientos, como la memoria espacial de los ratones y los seres humanos, es necesario codificar la posición relativa del organismo con respecto al mundo externo y la relación de los objetos externos entre sí. En estas operaciones, el cerebro utiliza coordenadas *alocéntricas* (coordenadas cuyo punto de origen está en el mundo externo).

Las investigaciones sobre los mapas sensoriales más simples del tacto y la visión, organizados según coordenadas egocéntricas, fueron un trampolín para el estudio de la representación del espacio alocéntrico, que es mucho más compleja. Sin embargo, el mapa espacial descubierto en 1971 por O'Keefe difiere radicalmente de los mapas sensoriales egocéntricos del tacto y la visión que habían hallado Wade Marshall, Vernon Mountcastle, David Hubel y Torsten Wiesel porque no depende de ninguna modalidad sensorial determinada. De hecho, en 1959, cuando Alden Spencer y yo intentamos descifrar cómo llegaba la información sensorial al hipocampo, mientras estimulábamos distintos sentidos registramos la actividad de células nerviosas individuales, pero no conseguimos obtener una respuesta rápida. No advertimos que el hipocampo se ocupa de la percepción del entorno y, por consiguiente, de experiencias multisensoriales.

John O'Keefe fue el primero en comprender que en el hipocampo de las ratas hay una representación multisensorial del espacio extraindividual. Descubrió que a medida que el animal recorre un ámbito cerrado, algunas células de lugar disparan potenciales de acción sólo cuando el animal se mueve hacia determinado lugar, mientras que otras células disparan sus potenciales de acción cuando el animal se mueve hacia otro sitio. El cerebro desglosa el entorno en áreas muy pequeñas que se superponen —una especie de mosaico—, cada una de las cuales está representada por la actividad de determinadas células del hipocampo. Ese mapa interno se construye apenas unos minutos después de que la rata ingresa al nuevo ámbito.

Comencé a pensar en el mapa espacial en 1992. Me preguntaba cómo se forma, cómo se mantiene y cómo procede la atención para guiar su formación y su mantenimiento. Me intrigaba el hecho de que O'Keefe y otros investigadores sostuvieran que el mapa espacial no se forma instantáneamente sino después de unos diez o quince minutos desde el ingreso del animal al ámbito nuevo, incluso en el caso de escenarios simples. Este hecho sugería que el mapa es producto de un proceso de aprendizaje: la práctica implica perfección incluso en el caso del espacio. En circunstancias óptimas, ese mapa es estable durante semanas, e incluso meses, como ocurre con los procesos de la memoria.

A diferencia de la visión, el tacto o el olfato, sentidos que se apoyan en un “cableado” previo e implican un conocimiento *a priori* de tipo kantiano, el mapa espacial es un nuevo tipo de representación que se fundamenta en una combinación de conocimiento *a priori* y aprendizaje. La aptitud *general* para construir mapas espaciales es una capacidad intrínseca de la mente, pero el mapa *particular* no lo es. A diferencia de las neuronas de un sistema sensorial, las células de lugar no se activan por medio de la estimulación sensorial. Su actividad conjunta representa la ubicación espacial en el lugar donde el animal *piensa* que está situada.

Teniendo en cuenta todo esto, yo quería saber si las mismas vías moleculares necesarias para inducir la potenciación de largo plazo y la memoria espacial en nuestros experimentos sobre el hipocampo se ocupan también de formar y mantener el mapa espacial. Aunque

O'Keefe había descubierto las células de lugar en 1971, y Bliss y Lømo habían hallado la potenciación de largo plazo en el hipocampo en 1973, nadie había intentado aún vincular esos dos descubrimientos. Cuando comenzamos a estudiar los mapas espaciales en 1992, nada se sabía de los pasos moleculares que hacen posible su formación. Esa situación es un ejemplo más de que el trabajo en la frontera de dos disciplinas puede ser sumamente productivo, en este caso, la frontera entre la biología de las células de lugar y la biología molecular de las señales intracelulares. Lo que un científico indaga en un experimento en buena medida está determinado por el contexto intelectual en el que se mueve. Hay pocas cosas más estimulantes que introducir en una disciplina una nueva manera de pensar procedente de otra disciplina. Esa suerte de fertilización cruzada entre distintas disciplinas era precisamente lo que teníamos en mente Jimmy Schwartz, Alden Spencer y yo allá por 1965, cuando bautizamos nuestro nuevo departamento de investigación en NYU con el nombre de División de “Neurobiología y Comportamiento”.

En colaboración con Robert Muller, uno de los primeros científicos que estudiaron las células de lugar, comprobamos que algunos procesos moleculares responsables de la potenciación de largo plazo también son necesarios para preservar un mapa espacial durante un período largo. Sabíamos que la proteína quinasa A activa genes e inicia de esa manera la síntesis proteica indispensable para la fase tardía de la potenciación de largo plazo. Análogamente, comprobamos que, si bien la proteína quinasa A y la síntesis proteica no son necesarias para la formación inicial del mapa, las dos son imprescindibles para que el mapa se “fije” a largo plazo, de modo que el ratón pueda recordarlo cada vez que ingresa al mismo ámbito.

Saber que la proteína quinasa A y la síntesis proteica son imprescindibles para la estabilización del mapa espacial planteaba un nuevo interrogante: ¿el mapa espacial que se graba en el hipocampo permite que el animal tenga un recuerdo explícito, es decir, le permite actuar como si estuviera familiarizado con un ámbito determinado? ¿Son esos mapas la representación interna concreta, el correlato neural de la memoria espacial explícita? En su formulación original, O'Keefe consideraba que el mapa cognitivo era una representación interna del espacio que el animal utiliza para deambular. Por con-

siguiente, contemplaba el mapa como una representación para la navegación —como una brújula, por así decirlo— más que una representación del recuerdo mismo. Analizamos esa cuestión y comprobamos que bloqueando la proteína quinasa A o inhibiendo la síntesis proteica, no sólo impedíamos la estabilización del mapa espacial sino que perturbábamos también la capacidad del animal para retener recuerdos espaciales de largo plazo. Teníamos así una prueba genética directa de que hay correlación entre el mapa y la memoria espacial. Además, descubrimos que, tal como ocurre con la memoria explícita simple que sustenta el reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*, en la memoria espacial es posible diferenciar el proceso de adquisición del mapa (y su retención por unas horas) del proceso de mantenimiento del mapa estabilizado a largo plazo.

* * *

Pese a ciertas similitudes, la memoria espacial explícita de los seres humanos difiere profundamente de la memoria implícita. En particular, la memoria explícita exige una atención selectiva para codificar la información y recuperarla. Por consiguiente, si queríamos estudiar la relación entre la actividad neural y la memoria explícita, teníamos que abordar el tema de la atención.

Por lo general, las opiniones coinciden en que la atención selectiva desempeña un papel fundamental en la percepción, la acción y la memoria: es un factor decisivo para la unidad de la experiencia consciente. En todo momento, los animales se ven asediados por un número enorme de estímulos sensoriales; sin embargo, sólo prestan atención a uno de ellos o a un número muy reducido, y pasan por alto el resto. La capacidad del cerebro para procesar la información sensorial es más limitada que la capacidad de sus receptores para captar el entorno. Por consiguiente, la atención actúa como un filtro seleccionando algunos objetos para su procesamiento ulterior. En buena medida, en virtud de la atención selectiva, las representaciones internas no calcan todos los detalles del mundo externo, y los estímulos sensoriales no permiten *per se* predecir toda acción motriz. En nuestra experiencia de un instante a otro, nos concentramos en cierta información sensorial específica y excluimos el resto

(esto dicho en forma muy aproximada). Si el lector levanta los ojos del libro para mirar a una persona que acaba de entrar, ya no presta atención a las palabras impresas en esa página. Tampoco atiende al decorado de la habitación ni a otras personas que puedan estar presentes. Si alguien le preguntara después qué sucedió, es mucho más probable que recuerde que alguien entró y no que había una pequeña grieta en la pared. Esta capacidad de concentración del aparato sensorial es una característica esencial de toda percepción, como dijo William James en su obra fundamental, *Principios de Psicología*, publicada en 1890:

Millones de objetos [...] se hacen presentes a mis sentidos aunque jamás ingresan propiamente a mi experiencia. ¿Por qué? Porque carecen de interés para mí. Mi experiencia es aquello a lo que concedo atención. [...] Todos sabemos lo que es la atención. Consiste en la apropiación por parte de la mente, en forma nítida y vívida, de uno solo entre todos los aparentes y diversos objetos o hilos de pensamiento posibles y simultáneos. La focalización, la concentración de la conciencia, forma parte de su esencia. Atender implica sustraerse de algunas cosas para ocuparse de otras.

La atención también nos permite integrar los diversos componentes de una imagen espacial en un todo unificado. Uno de los miembros de nuestro equipo, Cliff Kentros, y yo decidimos abordar el vínculo entre la atención y la memoria espacial preguntándonos si la atención es necesaria para la construcción del mapa espacial. De ser así, ¿altera la formación o la estabilidad del mapa? Para indagar la cuestión, sometimos a un grupo de ratones a cuatro situaciones que exigen grados crecientes de atención. El primer tipo de atención, la atención basal o ambiental, está presente incluso en ausencia incluso de cualquier otra estimulación. En nuestro caso, los animales podían deambular libremente en el ámbito asignado sin estímulos que los distrajeran. En el segundo caso, impusimos a los animales que buscaran alimento, tarea que exige algo más de atención. En el tercer caso, les exigimos distinguir entre dos ambientes, y, por último, los obligamos a aprender concretamente una tarea espacial. Dispusimos el experimento de modo tal que cuando los animales recorrían el

ámbito se encendieran luces y se produjeran sonidos, cosa que los ratones aborrecen. La única manera en que podían desconectar las luces y los sonidos era encontrar una pequeña zona que no tenía ninguna marca y sentarse allí durante unos instantes. No tuvieron dificultad en aprenderlo.

Comprobamos así que incluso la atención ambiental basta para que se forme un mapa espacial que se estabiliza durante unas pocas horas, aunque comienza a desestabilizarse cuando ha transcurrido un período de tres a seis horas. La estabilidad de largo plazo tiene correlación estrecha y sistemática con el grado de exigencia impuesto al animal para que preste atención específica al entorno. Así, cuando se obliga a un ratón a prestar mucha atención a un entorno nuevo forzándolo a aprender una tarea espacial al mismo tiempo que explora ese ámbito, el mapa espacial se mantiene estable durante días y el animal recuerda fácilmente una tarea que depende del conocimiento de ese entorno.

¿Cuál es el mecanismo de la atención en el cerebro? ¿De qué manera contribuye a la sólida codificación de la información espacial y a la prontitud con que se recupera esa información transcurridos períodos largos? Desde luego, sabíamos que la atención no es una mera fuerza misteriosa del cerebro sino un proceso modulador. Michael Goldberg y Robert Wurtz habían comprobado en el NIH que en el sistema visual la atención mejora la respuesta de las neuronas a los estímulos. Una vía moduladora involucrada estrechamente en los fenómenos relacionados con la atención era la que mediaba la dopamina. Las células que producen dopamina se agrupan en el mesencéfalo y proyectan sus axones hacia el hipocampo. De hecho, comprobamos que inhibiendo la acción de la dopamina en el hipocampo se impedía la estabilización del mapa espacial de un animal que estaba prestando atención. A la inversa, cuando se activaban los receptores de dopamina en el hipocampo, el mapa espacial de un animal que *no* estaba prestando atención se estabilizaba. Los axones de las neuronas productoras de dopamina en el mesencéfalo envían señales a diversos sitios, entre ellos al hipocampo y la corteza prefrontal. La corteza prefrontal, que interviene en la acción voluntaria, envía señales de respuesta al mesencéfalo, regulando el disparo de esas neuronas. El hecho de que algunas de las

regiones del cerebro que intervienen en el comportamiento voluntario también intervinieran en procesos de atención confirmaba la hipótesis de que la atención selectiva es crucial para el carácter unitario de la conciencia.

En sus *Principios de psicología*, William James señaló que no hay una única forma de atención. Hay por lo menos dos: la atención involuntaria y la voluntaria. La primera descansa sobre procesos neurales automáticos y se pone de manifiesto en especial en la memoria implícita. En el condicionamiento clásico, por ejemplo, los animales aprenden a asociar dos estímulos si y sólo si el estímulo condicionado llama la atención o sorprende. Una propiedad del mundo externo –del estímulo– suscita la atención involuntaria, atraída, según James, por “las cosas grandes, brillantes, las cosas que se mueven o la sangre”. Por el contrario, la atención voluntaria, como la que se presta al camino y al tránsito cuando se maneja un vehículo, es un rasgo específico de la memoria explícita, producto de la necesidad interna de procesar estímulos que no llaman la atención automáticamente.

William James sostenía que la atención voluntaria en los seres humanos es evidentemente un proceso consciente y que, como consecuencia, probablemente se inicia en la corteza cerebral. Vistos desde una perspectiva reduccionista, los dos tipos de atención convocan señales biológicas que indican prominencia de algo, como los neurotransmisores modulares, que regulan la función o configuración de una red neural.

Nuestros experimentos con *Aplysia* y con ratones confirman la opinión de William James de que existen esas dos formas de atención, la involuntaria y la voluntaria. La diferencia fundamental entre las dos no es la mera presencia de un rasgo prominente, sino el hecho de que la señal de prominencia de algo se perciba conscientemente. Así, en mi caso, prestaré atención consciente para hallar el camino que me lleva desde mi casa de Riverdale hasta la de mi hijo Paul en Westchester, pero aplicaré los frenos automáticamente cuando se me cruce un vehículo mientras manejo. Nuestras investigaciones indicaban también que, tal como sostuvo William James, el factor que determina si la memoria es implícita o explícita es la manera en que se convoca la señal de prominencia.

Como hemos visto, en ambos tipos de memoria, la conversión de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo exige la expresión de genes y en los dos también parece que los transmisores moduladores llevan la señal que indica la importancia del estímulo. En respuesta a esa señal, se activan genes y se producen proteínas que se envían a todas las sinapsis. En *Aplysia*, por ejemplo, la serotonina desencadena la acción de la proteína quinasa A y en los ratones, la dopamina. No obstante, esas señales que indican la prominencia de algo se convocan de manera radicalmente distinta en el caso de la memoria implícita subyacente a la sensibilización en *Aplysia* y en el caso de la memoria explícita necesaria para la formación del mapa espacial en el ratón.

En el caso de la memoria implícita, la señal de atención se convoca en forma involuntaria (en forma refleja), en sentido ascendente: activadas por una descarga, las neuronas sensoriales de la cola actúan directamente sobre las células que liberan serotonina. En el caso de la memoria espacial, aparentemente se convoca a la serotonina por obra de la voluntad, en sentido descendente: la corteza cerebral activa las células que liberan dopamina y la dopamina modula la actividad del hipocampo (figura 23.1).

En conformidad total con esta idea de que se utilizan mecanismos moleculares similares en los procesos descendentes y ascendentes de atención, hallamos un mecanismo que puede estar involucrado en la estabilización de la memoria en ambos casos. En el hipocampo del ratón hay por lo menos una proteína de tipo prión, similar a la que Kausik Si descubrió en *Aplysia*. Junto con Martin Theis, estudiante alemán de posdoctorado, descubrimos que, así como la serotonina modula la cantidad y el estado de la proteína CPEB en *Aplysia*, la dopamina modula la cantidad de la proteína CPEB (CPEB-3) del hipocampo del ratón. Este descubrimiento sugiere la posibilidad —mera conjetura hasta ahora— de que los mapas espaciales se afiancen cuando la atención del animal desencadena la liberación de dopamina en el hipocampo y de que la dopamina dé origen así a un estado que se autopropaga también mediado por la CPEB.

La importancia de la atención para la estabilización del mapa espacial plantea otro interrogante: ¿acaso el mapa espacial producto

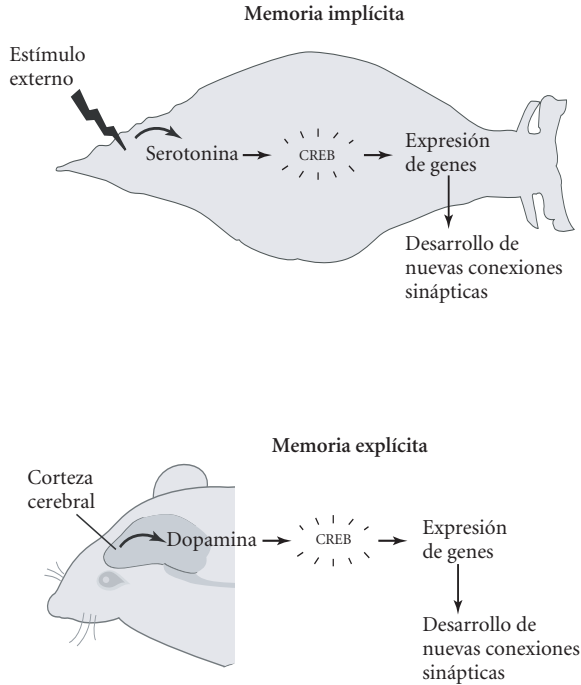


Figura 23.1. Señal de prominencia en la memoria de largo plazo implícita y explícita. En la memoria *implícita* (inconsciente), un estímulo externo dispara automáticamente en el animal una señal (serotonina) de que hay algo que se destaca. A su vez, esa señal activa genes que permiten el almacenamiento de la memoria de largo plazo. En la memoria *explícita* (consciente), la corteza cerebral produce voluntariamente una señal (dopamina) de que hay algo que se destaca, la que hace que el animal preste atención. A su vez, esa señal modula la actividad del hipocampo y habilita el almacenamiento de la memoria de largo plazo.

del aprendizaje es similar en todos nosotros? Específicamente, ¿utilizan las mujeres y los hombres las mismas estrategias para hallar su camino en un ambiente determinado? Cuestión fascinante ésta que los biólogos apenas comienzan a investigar.

O’Keefe, descubridor de las células de lugar del hipocampo, ha ampliado sus investigaciones sobre la orientación espacial a las diferencias de género. Ha encontrado diferencias netas en el modo en que hombres y mujeres prestan atención al espacio que los rodea y se orientan en él. Las mujeres recurren a indicios próximos o mojonés. Así, cuando se le pide una indicación, es probable que una mujer

diga: “Doble a la derecha en la farmacia Walgreen y después siga sin doblar hasta que vea a la izquierda una casa de estilo colonial con persianas verdes”. Los hombres, en cambio, recurren en mayor medida a un mapa geométrico interno. Es probable que digan, por ejemplo, “Siga andando cinco kilómetros hacia el norte, después doble a la derecha y siga hacia el este otro medio kilómetro”. En las imágenes funcionales del cerebro, se observa que en los hombres y en las mujeres se ponen en actividad distintas regiones cuando piensan en el espacio: la zona izquierda del hipocampo en el caso de los varones y la zona parietal derecha y la corteza prefrontal derecha en el caso de las mujeres. Estos estudios indican que en un grupo se podría sacar gran partido si se optimizaran ambas estrategias.

Las diferencias de género en la formación del mapa espacial adquieren otra importancia cuando se las sitúa en un contexto más amplio. ¿En qué medida difieren la estructura cerebral y los estilos cognitivos de hombres y mujeres? ¿Esas diferencias son innatas o provienen del aprendizaje y la socialización? En cuestiones como éstas la biología y la neurociencia pueden brindarnos orientación fundamental para decisiones sociales de largo alcance.

Cinco

Son muchos los aspectos de la humanidad que debemos comprender, para los que tampoco contamos con modelos útiles. Tal vez debamos simular que la moral sólo es accesible a los dioses, y que si reputamos a los seres humanos de modelos de los dioses, llegaremos a entender a los dioses estudiándonos.

Sydney Brenner, Conferencia pronunciada al recibir el Premio Nobel (2002)

Cualquier persona cuyo trabajo tenga que ver con la memoria tiene aguda conciencia de que hay una necesidad apremiante de fármacos que puedan mejorar la memoria arrasada por enfermedades o deteriorada por la edad. No obstante, antes de lanzar al mercado nuevos fármacos, hay que ensayarlos en animales. Evidentemente, vistos los modelos animales de memoria implícita y explícita que estábamos desarrollando, podíamos empezar a pensar en nuevos enfoques terapéuticos para las perturbaciones de la memoria. Una vez más, la cronología de los avances científicos resultó un elemento decisivo. Exactamente cuando se desarrollaban ratones modificados genéticamente, a principios de la década de 1990, surgió una industria nueva que procuraba encontrar otras vías para desarrollar fármacos.

Hasta 1976 no fue posible traducir rápidamente las nuevas concepciones científicas en tratamientos mejores, y los científicos de la academia, como yo, no estábamos especialmente interesados en colaborar con la industria farmacéutica para desarrollar medicamentos nuevos. Ese año, sin embargo, se produjo un cambio espectacular. Robert Swanson, inversor de capitales de riesgo de 28 años que comprendió las posibilidades inherentes a la ingeniería genética para el desarrollo de drogas nuevas, convenció a Herbert Boyer, profesor de la Universidad de California, San Francisco, y uno de los primeros científicos consagrados a esa especialidad, de que colaborara con él formando la empresa Genentech (acrónimo correspondiente a “*genetic engineering technologies*”, tecnologías de ingeniería genética). Genentech fue la primera empresa de biotecnología

que se dedicó a la comercialización de proteínas sintetizadas por medio de ingeniería genética y destinadas a aplicaciones médicas. Swanson y Boyer cerraron el trato y cada uno invirtió 500 dólares en la empresa. Swanson consiguió después varios miles de dólares de otra fuente para lanzar una empresa que en la actualidad vale aproximadamente 20.000 millones de dólares.

Los biólogos moleculares acababan de descubrir técnicas para secuenciar rápidamente el ADN y habían desarrollado métodos potentes de ingeniería genética, es decir, técnicas que permitían cortar secuencias específicas de ADN de los cromosomas, unir las entre sí e insertar el ADN recombinado en el genoma de la bacteria *E. coli* para que ésta produjera muchas copias del nuevo gen y expresara la proteína que el gen codifica. Boyer fue el primero en advertir que se podían utilizar bacterias para expresar genes provenientes de animales superiores, incluso de seres humanos. De hecho, había participado en el desarrollo de algunas técnicas fundamentales para ese proceso.

Genentech se propuso utilizar la tecnología del ADN recombinante para sintetizar grandes cantidades de dos hormonas humanas de enorme importancia en medicina: la insulina y la hormona del crecimiento. La insulina es una hormona que segrega el páncreas en el torrente sanguíneo para regular el nivel de azúcar en el organismo. La hormona del crecimiento, que regula el desarrollo y el crecimiento, es producto de la glándula pituitaria. Para demostrar que podía sintetizar esas dos proteínas relativamente complejas, la empresa decidió sintetizar primero una proteína más simple, llamada somatostatina, que el páncreas segrega para inhibir la secreción de insulina.

Antes de 1976, la oferta de somatostatina, insulina y de la hormona del crecimiento para aplicaciones medicinales era muy limitada. Había escasa oferta de insulina y somatostatina porque la única manera de obtenerlas era purificar las hormonas similares de cerdos o vacas. Como las secuencias de aminoácidos de las hormonas animales son ligeramente diferentes de las de la hormona humana, de tanto en tanto se producían reacciones alérgicas en los pacientes. La hormona del crecimiento que circulaba en el mercado provenía de glándulas pituitarias extraídas de cadáveres humanos.

Además de su carácter limitado, a veces esa fuente estaba contaminada por priones, proteínas infecciosas que causan la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la atroz demencia que segó la vida de Irving Kupfermann. El ADN recombinante representaba la posibilidad de sintetizar proteínas a partir de genes humanos produciéndolas a menor precio y en cantidad ilimitada, sin tener que preocuparse por el tema de la contaminación. Boyer y Swanson comprendieron que podrían fabricar esas proteínas y otras de importancia medicinal sintetizando genes humanos y, con el tiempo, ofrecer una cura para enfermedades de origen genético sustituyendo los genes defectuosos de los pacientes por otros clonados.

En 1977, un año después de fundar la empresa con Swanson, Boyer consiguió desarrollar métodos de clonación de genes que le permitieron sintetizar grandes cantidades de somatostatina, confirmando así la idea de que era posible utilizar el ADN recombinante para producir drogas de importancia medicinal y comercial. Tres años después, Genentech consiguió clonar la insulina.

Dos años después de la creación de Genentech, se formó Biogen, segunda usina biotecnológica. Pero esos dos años implicaban una diferencia abismal: Biogen no era una criatura creada por un empresario joven que actuaba por cuenta propia, sino un emprendimiento de C. Kevin Landry y Daniel Adams, dos inversores maduros que representaban a sendos grupos de capitales de riesgo. No cerraron el trato con 500 dólares cada uno sino con 750.000, y firmaron contratos para formar una especie de equipo ideal en la biotecnología. Incorporaron a su empresa a los científicos más brillantes del mundo: primero Walter Gilbert, de Harvard, luego Philip Sharp, del MIT, Charles Weismann, de la Universidad de Zurich, Peter Hans Hofschneider, del Instituto Max Planck de Bioquímica con sede en Munich, y Kenneth Murria, de la Universidad de Edimburgo. Después de algunas idas y venidas, todos aceptaron participar en la empresa y Gilbert aceptó la presidencia del comité científico asesor.

Al poco tiempo, estaba en marcha toda una industria nueva que no se limitó a fabricar productos, sino que también transformó la industria farmacéutica. En 1976, casi ninguna de las grandes empresas farmacéuticas tenía la audacia ni la agilidad imprescindibles para llevar a cabo investigaciones con ADN recombinante, pero pronto

adquirieron la competencia necesaria invirtiendo en algunas empresas biotecnológicas y comprando otras.

Las empresas de biotecnología también transformaron el ámbito académico, en especial su actitud hacia la comercialización de la ciencia. A diferencia de la mayoría de sus colegas europeos, los miembros de la academia estadounidense eran reacios a la participación en la industria. No obstante, el gran biólogo francés Louis Pasteur, quien en pleno siglo XIX hizo investigaciones fundamentales para probar que los gérmenes causan las enfermedades infecciosas, tenía muchos vínculos con la industria. Descubrió, por ejemplo, los fundamentos biológicos de la fermentación del vino y la cerveza. Sus métodos para identificar y eliminar las bacterias que infectan a los gusanos de seda, el vino y la leche salvaron a la industria vitivinícola y lechera y determinaron la imposición de la pasteurización para impedir las infecciones y la descomposición de la leche. Desarrolló también la primera vacuna contra la rabia, de suerte que hasta el día de hoy una parte importante de los ingresos del Instituto Pasteur de París, creado en su honor cuando todavía estaba vivo, proviene de la fabricación de vacunas. Por su parte, Henry Dale, científico británico que contribuyó al descubrimiento de los fundamentos químicos de la transmisión sináptica, alternaba sus actividades profesionales entre la Universidad de Cambridge, los Laboratorios de Investigación Fisiológica Wellcome, que eran una empresa farmacéutica, y un cargo en el Instituto de Investigaciones Médicas de Londres.

En los Estados Unidos, las cosas eran distintas. Gilbert se dio cuenta bien pronto de que había tres condiciones para que él mismo y otros biólogos de la academia modificaran su actitud hacia la combinación de la ciencia y los negocios. En primer lugar, necesitaban pruebas de que una empresa podía hacer cosas útiles. En segundo lugar, necesitaban garantías de que el compromiso con una empresa no los distraería demasiado del trabajo científico. Por último, necesitaban garantías de que la independencia científica –tan valiosa para los profesores universitarios– no se vería comprometida.

Alrededor de 1980, cuando Genentech consiguió producir insulina humana se cumplió la primera condición, relativa a la utilidad de las empresas, y se inició un contacto permanente entre los bió-

logos y la industria de la biotecnología. Los biólogos habían probado el pecado y descubrieron que les gustaba. Les gustaba el hecho de que la ciencia permitiera encontrar drogas útiles para la medicina y les gustaba la idea de ganar dinero beneficiando al público, desarrollando fármacos muy necesarios. Si bien la mayoría de los profesores universitarios habían evitado colaborar con la industria y desdénaban a los colegas que asesoraban a empresas farmacéuticas, todo cambió a partir de 1980. Descubrieron que, con las debidas garantías, podían limitar su compromiso de tiempo y mantener la independencia. De hecho, la mayoría descubrió que trabajar en la industria acrecentaba sus propios conocimientos y les permitía aprender nuevas maneras de hacer ciencia.

Como consecuencia, las universidades comenzaron a fomentar las aptitudes empresarias en el cuerpo docente. En este sentido, Columbia fue una verdadera precursora. En 1982, Richard Axel y otros colegas perfeccionaron un método para expresar cualquier gen en células desarrolladas en cultivo, incluso genes humanos. Como Axel era miembro del cuerpo docente de Columbia, la universidad patentó el método, adoptado de inmediato por varias de las principales empresas farmacéuticas, que lo utilizaron para fabricar fármacos nuevos de importancia terapéutica. A lo largo de los veinte años siguientes —plazo de vigencia de la patente—, Columbia ganó 500 millones de dólares sólo con esa patente, fondos que le permitieron incorporar a nuevos profesores y fortalecer sus investigaciones. Axel y los restantes miembros de su equipo tuvieron participación en las ganancias.

Casi al mismo tiempo, César Milstein, que trabajaba en el Laboratorio del Consejo de Investigaciones Científicas de Cambridge, Inglaterra, descubrió cómo producir anticuerpos monoclonales, anticuerpos sumamente específicos cuyo blanco es una única región de una proteína. Esa técnica también fue utilizada de inmediato por la industria farmacéutica para fabricar medicamentos. Sin embargo, el Consejo de Investigaciones Científicas y la Universidad de Cambridge seguían atados a concepciones antiguas: no patentaron el método y perdieron la oportunidad de obtener ingresos legítimos que podrían haber financiado muchas investigaciones de valor. Tomando en cuenta lo sucedido, muchas otras universidades que

no contaban con un equipo dedicado a los derechos de propiedad intelectual comenzaron a formarlos.

No pasó mucho tiempo hasta que la mayoría de los biólogos moleculares que se preciaban de tales ocuparan un puesto en las comisiones asesoras de nuevas empresas de biotecnología. Durante ese primer período, las empresas se dedicaban primordialmente a las hormonas y a los agentes antivirales, pero a mediados de la década de 1980 los financistas emprendedores empezaron a preguntarse si podría utilizarse la neurociencia para producir nuevos medicamentos destinados a las perturbaciones neurológicas y psiquiátricas. En 1985, Richard Axel me pidió que diera una charla en Nueva York sobre el mal de Alzheimer en una reunión de directorio de Biotechnology General, empresa con sede en Israel de la cual él era asesor. Hice una breve reseña de la enfermedad, poniendo el acento en el hecho de que el mal de Alzheimer se estaba transformando en una verdadera epidemia como consecuencia del incremento de la población de más de 65 años. Hallar un tratamiento para ella implicaba enormes beneficios para la salud pública.

Los hechos que comenté eran más o menos evidentes para los especialistas en neurociencia, pero no lo eran para los inversores. Después de la reunión, Fred Adler, presidente del directorio de Biotechnology General nos invitó a Richard y a mí a un almuerzo al día siguiente. En esa ocasión, nos propuso fundar una nueva empresa de biotecnología cuyo eje de interés fuera el cerebro y que aplicara las ideas de la ciencia molecular a las enfermedades del sistema nervioso.

Al principio, fui bastante reacio a comprometerme con la biotecnología porque pensaba que era una tarea poco interesante. Compartía la antigua opinión de buena parte de la academia de que las empresas farmacéuticas y de biotecnología hacían una ciencia rutinaria, y que involucrarse en un emprendimiento comercial no sería algo grato desde el punto de vista intelectual. Sin embargo, Richard me entusiasmó diciendo que el trabajo era muy interesante. En 1987, formamos Neurogenetics, que luego pasó a llamarse Synaptic Pharmaceuticals. Richard y Adler me pidieron que ocupara la presidencia del comité científico asesor.

En calidad de tal, le pedí a Walter Gilbert que formara parte del comité. Conocía a Wally desde 1984 y sabía que era una persona extraordinaria, uno de los biólogos más inteligentes, talentosos y versátiles de la segunda mitad del siglo xx. Había continuado la línea de investigación trazada por la teoría de la regulación de genes de Jacob y Monod y consiguió identificar por primera vez un elemento regulador de genes, que era, como se había previsto, una proteína que se unía al ADN. Cumplida esa hazaña, Wally prosiguió con el desarrollo de un método para secuenciar el ADN que le valió el Premio Nobel de Química en 1980. Como cofundador de Biogen, también Wally se había transformado en alguien bastante entendido en negocios. Pensé que esa combinación de idoneidad científica y experiencia comercial lo hacían muy valioso.

Wally se había ido de Biogen en 1984 para volver a Harvard, donde se interesó por la neurobiología. Como era novato en esa especialidad, se me ocurrió que podría convenirle aprender algo más sobre el tema uniéndose a nuestro equipo. Aceptó, y fue para nosotros sumamente valioso. Con el tiempo, Denise y yo adquirimos la costumbre de cenar con Wally periódicamente en un restaurante espléndido, la noche anterior a todas las reuniones del comité asesor.

Entre otros científicos invitados por Richard y por mí para formar parte de ese comité, estaban Tom Jessell, colega de Columbia y talentoso neurobiólogo experimental; Paul Greengard, uno de los primeros en estudiar los segundos mensajeros en el cerebro, que había pasado de Yale a la Universidad Rockefeller; Lewis Roland, jefe del departamento de neurología de Columbia, y Paul Marks, ex decano de la Facultad de Medicina y Cirugía de Columbia y luego presidente del Centro de Oncología Sloan-Kettering. Era un grupo muy sólido. Pasamos varios meses analizando la orientación que debía tener la nueva empresa.

Al principio pensamos en especializarnos en la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad que se habría cobrado la vida de Alden Spencer, y luego en la esclerosis múltiple, los tumores o los accidentes cerebrovasculares, pero al fin decidimos que sería mejor hacer algo vinculado con los receptores de la serotonina. Muchos medicamentos importantes –casi todos los antidepresivos, por ejemplo– actúan a través de la serotonina y Richard acababa de identi-

ficar y clonar el primer receptor de serotonina. Desentrañar la biología molecular de esos receptores allanaría el camino para el estudio de varias enfermedades. Además, el receptor clonado por Richard era sólo uno de una vasta clase de receptores metabotrópicos, de modo que podíamos utilizarlo para intentar la clonación de receptores similares de otros transmisores que actúan a través de segundos mensajeros.

Kathleen Mullinex, rectora adjunta de Columbia que acabábamos de incorporar a la empresa en calidad de directora ejecutiva, nos alentó a adoptar esa línea de trabajo. Aunque no sabía nada de neurobiología, Mullinex abrigaba la idea de que los receptores podían ser útiles para seleccionar fármacos nuevos. El comité asesor precisó la idea: podíamos clonar receptores de la serotonina y de la dopamina, ver cómo funcionaban y luego diseñar nuevos compuestos químicos para controlarlos. Junto con Paul Greengard escribimos el documento que exponía todo el proyecto y dimos como ejemplo la primera clonación de un receptor de la serotonina realizada por Richard Axel.

La empresa se hizo a la mar con viento a favor. Conseguimos formar un equipo científico de calidad que resultó muy hábil en la clonación de nuevos receptores, y nos asociamos convenientemente con los laboratorios Eli Lilly y Merck. La empresa cotizó en bolsa en 1992 y su excepcional comité científico se dispersó. Continué allí como asesor durante algún tiempo, pero tres años más tarde fundé una empresa propia dedicada al campo de investigación que más me interesaba.

La idea inicial de este último proyecto surgió una noche de 1995, en una de nuestras habituales cenas con Walter Gilbert. Estábamos comentando unas investigaciones recientes que indicaban que la pérdida de la memoria en los ratones viejos era reversible, cuando Denise interrumpió para decir que podíamos fundar una empresa que desarrollara “una pildorita roja” para el deterioro senil de la memoria. Adoptamos la idea y nos reunimos con Jonathan Fleming, inversor perteneciente al grupo Oxford Partners que había financiado a Synaptic Pharmaceuticals. En 1996, los cuatro fundamos una nueva empresa, Memory Pharmaceuticals.

Fundar una empresa vinculada en forma tan directa con mis propias investigaciones sobre la memoria era apasionante, pero dirigir una empresa, incluso una con lazos tan estrechos con la propia investigación, insume mucho tiempo. Algunos dejan su trabajo en la universidad para poder hacerlo, pero yo no tenía la menor intención de dejar Columbia ni el Instituto Médico Howard Hughes. Pretendía fundar la empresa y luego asesorarla trabajando a tiempo parcial. Tanto Columbia como Howard Hughes cuentan con abogados de experiencia que me ayudaron a redactar los contratos pertinentes –primero con Synaptic Pharmaceuticals y luego con Memory Pharmaceuticals– de modo que satisficieran los requisitos institucionales y respondieran a mis propios intereses.

La participación en esas nuevas empresas de biotecnología ensanchó mis horizontes. Memory Pharmaceuticals me permitió traducir mis investigaciones básicas en medicamentos poderosos para tratar a seres humanos. Además, me hizo ver cómo funciona una empresa. En un ámbito académico clásico, los miembros más jóvenes del cuerpo docente son independientes: se procura que al principio de la carrera no colaboren con colegas de mayor antigüedad y planteen proyectos de investigación propios. En un negocio, la gente debe trabajar mancomunadamente para el bien de la empresa, utilizando los recursos intelectuales y financieros de modo de hacer avanzar cada producto potencial en una dirección prometedora. Aunque este carácter cooperativo de la industria no se ve en las universidades, hay excepciones importantes, como el Proyecto Genoma Humano, que implicó una combinación similar de esfuerzos individuales para lograr un fin común.

La nueva empresa descansaba sobre la idea de que el estudio de la memoria se transformaría en una ciencia aplicada y que, en algún momento, la creciente comprensión de los mecanismos funcionales de la memoria permitiría tratar perturbaciones cognitivas. Como yo mismo señalé en la reunión de directorio de Biotechnology General, las perturbaciones de la memoria son más evidentes hoy en día que cuando empecé a ejercer la medicina, hace cincuenta años, porque en la actualidad la gente vive mucho más. Incluso en una población normal de septuagenarios que gozan de buena salud, sólo el 40 por ciento tiene una memoria comparable a la que tenía

a los treinta y tantos años. El 60 por ciento restante experimenta una leve declinación que, en sus primeras etapas, no altera otros aspectos de la función cognitiva: no afecta el lenguaje ni la capacidad de resolver la mayoría de los problemas, por ejemplo. De ese 60 por ciento, la mitad padece un leve deterioro de la memoria, denominado a veces deterioro senil benigno de la memoria, que avanza lentamente con la edad, si es que lo hace. Sin embargo, la mitad restante (es decir, el 30 por ciento de la población que tiene más de 70 años) padece el mal de Alzheimer, enfermedad degenerativa del cerebro.

En sus primeras etapas, el mal de Alzheimer se caracteriza por leves dificultades cognitivas que no pueden distinguirse del deterioro senil benigno de la memoria. No obstante, en etapas más avanzadas se producen pérdidas espectaculares y progresivas de la memoria y de otras facultades cognitivas. La gran mayoría de los síntomas propios de las últimas etapas de la enfermedad se atribuyen a la pérdida de conexiones sinápticas y a la muerte de células nerviosas. Esa degeneración de los tejidos se debe en gran parte al depósito de placas de un material desconocido, bautizado con el nombre de amiloide „, en los espacios intersticiales de las células cerebrales.

Comencé a interesarme en el deterioro senil benigno de la memoria por primera vez en 1993. Este nombre tiene algo de eufemismo, pues el proceso no comienza con la senectud ni es totalmente benigno. Por lo general, se manifiesta en alguna gente a los 40 años y luego se va acentuando con el tiempo. Abrigaba la esperanza de que la creciente comprensión de los mecanismos de la memoria en *Aplysia* y en los ratones nos permitiera entender qué defecto causaba este inquietante aspecto de la vejez y nos ayudara a desarrollar acciones terapéuticas que lo contrarrestaran.

A medida que leía la bibliografía existente acerca del tema, se me hizo evidente que por su naturaleza, aunque no por su gravedad, este proceso se parece al déficit de la memoria vinculado con lesiones del hipocampo: la incapacidad de generar nuevos recuerdos de largo plazo. Como H. M., la gente que sufre este deterioro benigno puede mantener una conversación normal y retener ideas en la memoria de corto plazo, pero no puede convertir fácilmente la

memoria de corto plazo nueva en memoria de largo plazo. Por ejemplo, una persona mayor a quien se le presenta alguien durante una reunión puede recordar su nombre durante un tiempo breve, pero a la mañana siguiente lo ha olvidado totalmente. Esa similitud me hizo pensar que la pérdida de la memoria vinculada con la edad puede involucrar al hipocampo. Exámenes posteriores practicados en seres humanos y en animales corroboraron esa hipótesis. Otro indicio fue el descubrimiento de que con la edad se reducen las sinapsis que liberan dopamina en el hipocampo. Con anterioridad, habíamos descubierto que la dopamina es importante para mantener la facilitación de largo plazo y modular la atención en el caso de la memoria espacial.

Para comprender mejor ese tipo de pérdida de la memoria, desarrollamos un modelo de ella que se presenta naturalmente en los ratones. Los ratones de laboratorio viven 2 años. Por consiguiente, entre los 3 y los 6 meses de edad están en plena juventud. A los 12 meses, están en la madurez y a los 18 son viejos. Empleamos para el experimento un laberinto similar al que habíamos usado antes para estudiar el papel de los genes en la memoria espacial. Colocados en el centro de una gran plataforma circular bordeada por cuarenta agujeros, los ratones aprenden a hallar el único agujero que les permite huir descubriendo la relación existente entre ese agujero y ciertas marcas de la pared. Descubrimos así que la mayoría de los ratones jóvenes pasan velozmente por las etapas de búsqueda al azar y en serie, y aprenden a usar la estrategia espacial más eficaz con bastante rapidez. Por el contrario, muchos ratones viejos muestran dificultad para aprender lisa y llanamente la estrategia espacial (figura 24.1).

También comprobamos que no todos los ratones ancianos estaban deteriorados: algunos tienen una memoria tan buena como la de los ratones jóvenes. Además, el déficit de memoria en los ratones afectados involucraba exclusivamente la memoria explícita: llevamos a cabo cierto número de ensayos de comportamiento y verificamos que la memoria implícita relativa a aptitudes perceptivas y motoras simples estaba intacta. Por último, estos problemas con la memoria no se limitan necesariamente a la edad avanzada; algunos comien-

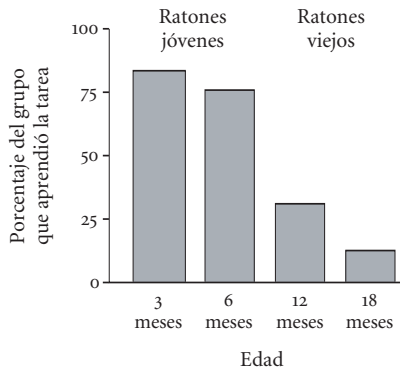
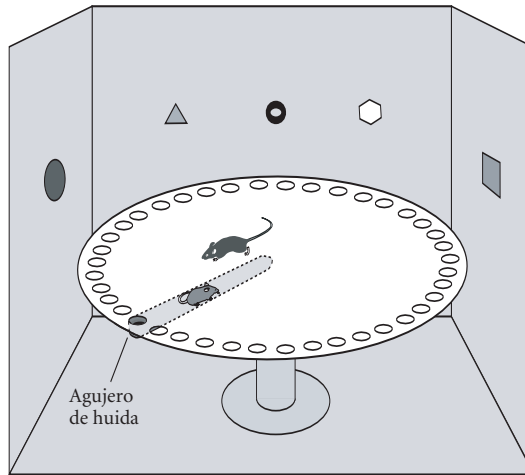


Figura 24.1 Pérdida de la memoria vinculada con la edad en una tarea espacial.

El laberinto de Barnes (parte superior de la figura) tiene un agujero para huir y varios indicios visuales que orientan al ratón. Los ratones viejos tienen dificultad en aprender las relaciones espaciales existentes entre esos indicios y el agujero que les permite huir (parte inferior de la figura). Este hecho se correlaciona con un funcionamiento defectuoso del hipocampo.

zan en plena madurez. Todos estos hechos indicaban que lo que ocurre en los seres humanos también ocurre en los ratones.

Si un ratón presenta un déficit de la memoria espacial, algo funciona mal en su hipocampo. Estudiamos la vía colateral de Schaffer en el hipocampo de los ratones viejos que mostraban deterioro de la memoria y comprobamos que la fase tardía de la potenciación

de largo plazo, correlacionada fuertemente con la memoria explícita de largo plazo según, nuestras investigaciones y las de otros colegas, no funcionaba como correspondía. Además, los ratones viejos que tenían buena memoria presentaban una potenciación de largo plazo normal, como los ratones jóvenes.

Habíamos visto con anterioridad que la fase tardía de la potenciación de largo plazo está mediada por el AMP cíclico y la proteína quinasa A, y que la dopamina activa la vía de señales correspondiente. Cuando la dopamina se une a su receptor en las células piramidales del hipocampo, la concentración de AMP cíclico aumenta. Comprobamos que las drogas que activan esos receptores de dopamina y por consiguiente aumentan la cantidad de AMP cíclico consiguen eliminar el déficit propio de la fase tardía de la potenciación de largo plazo. También revierten la pérdida de memoria vinculada con el hipocampo.

Con Mark Barad, profesional ya doctorado que trabajaba en el laboratorio, nos preguntamos si el defecto de la memoria espacial de largo plazo en los ratones viejos también podía mejorarse manipulando la vía del AMP cíclico de otra manera. Normalmente, hay una enzima que degrada el AMP cíclico para que la emisión de señales no continúe indefinidamente. Una droga conocida comercialmente en los Estados Unidos como Rolipram inhibe esa enzima,* prolongando la vida del AMP cíclico e incrementando la transmisión de señales. Descubrimos con Barad que esa droga mejora significativamente el aprendizaje vinculado con el hipocampo. De hecho, los ejemplares viejos tratados con Rolipram tenían un rendimiento similar al de los jóvenes en las tareas que exigían memoria. Incluso en los animales jóvenes, la droga incrementaba la potenciación de largo plazo y la memoria dependiente del hipocampo.

Todos estos resultados abonan la idea de que el deterioro de la capacidad de aprendizaje vinculada con el hipocampo en los animales viejos se debe, al menos en parte, a un déficit relacionado con la edad en la fase tardía de la potenciación de largo plazo. Y, lo que tal vez sea más importante, sugieren que el deterioro senil

* El Rolipram es el nombre comercial en los Estados Unidos del inhibidor de la fosfodiesterasa específica del AMP cíclico. [N. de la T.]

benigno de la memoria puede ser reversible. De ser así, no estaría lejano el día en que podamos tratar a los ancianos con fármacos derivados de esos estudios con ratones.

La posibilidad de que el deterioro senil benigno de la memoria pudiera tratarse llevó a que la dirección de Memory Pharmaceuticals se preguntara qué otras formas de deterioro de la memoria podrían tratarse conociendo mejor los mecanismos de formación de la memoria. Con esa idea en mente, Memory Pharmaceuticals se abocó a estudiar la fase temprana del mal de Alzheimer.

Una de las características interesantes del mal de Alzheimer es el leve déficit de memoria que precede al depósito de placas de amiloide, en el hipocampo. Puesto que las deficiencias cognitivas propias del mal de Alzheimer se parecen tanto a las vinculadas con el deterioro de la memoria vinculado con la edad, Michael Shelanski, de Columbia, se preguntó si en ambas enfermedades estarían perturbadas las mismas vías. Para verificar la hipótesis, se dedicó a estudiar el hipocampo de los ratones.

Expuso el hipocampo del ratón al componente más tóxico de las placas depositadas, un péptido denominado A, y comprobó que la potenciación de largo plazo estaba dañada aun antes de que muriera alguna neurona o se formaran placas. Además, los animales que servían de modelo del mal de Alzheimer mostraron deterioro de la memoria antes de que se pudiera detectar acumulación alguna de placas o evidencia de muerte celular. Al estudiar la expresión de genes en las células del hipocampo expuestas al péptido A, Shelanski descubrió que el péptido reduce la actividad del AMP cíclico y de la proteína quinasa A. Infirió de ese hecho que el péptido podía comprometer el sistema conjunto AMP cíclico/proteína quinasa A. De hecho, verificó que aumentando la cantidad de AMP cíclico mediante la aplicación de Rolipram, se evita la toxicidad del A, en las neuronas de los ratones.

En los ratones, las mismas drogas que evitan la pérdida de memoria vinculada con la edad evitan también el deterioro de la memoria en las etapas tempranas del mal de Alzheimer. Por su parte, Ottavio Arancio, de la Universidad de Columbia, demostró que el Rolipram protege contra algunas lesiones neuronales propias del mal de

Alzheimer, lo que indicaría que el AMP cíclico no sólo fortalece el funcionamiento de las vías deterioradas, sino que también contribuye a proteger las células nerviosas de las lesiones y, quizá, contribuye a la regeneración de conexiones perdidas en el modelo del mal del Alzheimer desarrollado en ratones.

En este momento, Memory Pharmaceuticals y otras empresas que desarrollan medicamentos contra la pérdida de la memoria están abocadas a estudiar los dos casos de afecciones de la memoria. En realidad, la mayoría de esas empresas ampliaron sus perspectivas y hoy en día no sólo desarrollan fármacos contra la pérdida senil de la memoria y la pérdida provocada por el mal de Alzheimer, sino también contra una diversidad de perturbaciones de la memoria que acompañan otras alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Una de ellas es la depresión, que en sus formas más graves aparece asociada con una espectacular pérdida de memoria. Otra es la esquizofrenia, caracterizada por perturbaciones de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas, como el ordenamiento secuencial de sucesos o la capacidad de observar prioridades.

En la actualidad, la sede de Memory Pharmaceuticals está en Montvale, New Jersey. En 2004, la empresa empezó a cotizar en la bolsa. Ha desarrollado cuatro familias de fármacos para la pérdida senil de la memoria que son significativamente mejores que los compuestos existentes en el mercado cuando hicimos nuestros experimentos de Columbia. Algunas de esas drogas mejoran la memoria de una rata con respecto a una tarea aprendida durante meses.

La era de la biotecnología es muy prometedora en lo que respecta al desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de enfermedades mentales. Es probable que dentro de diez años nuestra comprensión de los mecanismos moleculares de la memoria produzca avances terapéuticos inimaginables en la década de 1990. Los efectos terapéuticos de esos fármacos son evidentes, pero no son tan evidentes los efectos que tendrá la industria de la biotecnología sobre la nueva ciencia de la mente y sobre la vida académica. Hoy en día, los miembros de la academia no se limitan a formar parte de los comités asesores de las empresas: algunos de los mejores científicos dejan espléndidos puestos en la universidad para tomar cargos que creen

aun mejores en la industria biotecnológica. Richard Scheller, excepcional biólogo molecular que trabajó conmigo y con Richard Axel cuando comenzamos a aplicar la biología molecular al estudio del sistema nervioso, dejó su trabajo en la Universidad de Stanford y en el Instituto Médico Howard Hughes por la vicepresidencia de la rama de investigación de Genentech. Poco después, siguió sus pasos Marc Tessier-Lavigne, destacado neurobiólogo del desarrollo que trabajaba en Stanford. Lo mismo ocurrió con Corey Goodman, el más eminente de los investigadores sobre el desarrollo del sistema nervioso en *Drosophila*, quien dejó su puesto en la Universidad de California, Berkeley, para dirigir una empresa propia que se llama Renovis. Y no acaba allí la lista.

Para los científicos jóvenes y para los maduros, la industria biotecnológica se presenta como una carrera alternativa. Como la calidad científica de las mejores empresas es muy alta, es probable que la gente alterne libremente la ciencia académica con la industria.

El nacimiento de Memory Pharmaceuticals y otras empresas de biotecnología aumentó las esperanzas de aliviar la pérdida de la memoria y creó nuevas posibilidades profesionales para los científicos que estudian el cerebro, pero también planteó una cuestión ética: la posibilidad de mejorar las aptitudes cognitivas. ¿Es conveniente acaso mejorar la memoria de la gente normal? ¿Sería conveniente que los jóvenes con medios para hacerlo compraran drogas que mejoran la memoria antes de rendir sus exámenes de ingreso a la universidad? Hay todo un abanico de opiniones diferentes al respecto, pero la mía es que los jóvenes *sanos* son capaces de estudiar y aprender sin la ayuda de drogas potenciadoras de la memoria (cabría hacer una excepción con los estudiantes que tienen discapacidades de aprendizaje). Para los que son capaces de aprender, el estudio bien encarado es, sin duda alguna, el mejor potenciador de la memoria.

En un sentido más amplio, se plantean cuestiones éticas similares a las suscitadas por la clonación de genes y la biología de células madre o no diferenciadas. Los biólogos trabajan en este momento en áreas sobre las que gente honesta y bien informada tiene opiniones diferentes acerca de las implicaciones éticas de los productos de la investigación.

¿Cómo vincular los progresos científicos con un debate productivo sobre las implicaciones éticas de la ciencia? Dos temas confluyen aquí. El primero tiene que ver con la investigación científica. La libertad de investigar se parece a la libertad de expresión, de modo que en una sociedad democrática deberíamos, dentro de límites bastante amplios, garantizar la libertad de los científicos para llevar a cabo investigaciones, cualquiera que sea su resultado. Si en los Estados Unidos se prohíbe una franja determinada de la investigación, habrá prohibiciones similares en otras partes, quizás en regiones del mundo donde no se valora tanto la vida humana ni se la concibe con tal amplitud. El segundo tema tiene que ver con cómo se ha de aplicar un descubrimiento científico, si es que hay que aplicarlo. Esa decisión no debe ser de incumbencia exclusiva de los científicos porque afecta a la sociedad en su conjunto. Los científicos pueden hacer aportes al debate, pero las decisiones finales exigen además la participación de especialistas en ética, abogados, grupos de defensa de los derechos de los pacientes y sacerdotes.

La ética, que forma parte de la filosofía, se ha ocupado a través de la historia de las cuestiones morales que se le plantean a la humanidad. La biotecnología dio origen a la bioética, disciplina que se ocupa de las consecuencias sociales y morales de la investigación biológica y médica. Con el fin de responder las cuestiones particulares que plantea la nueva ciencia de la mente, William Safire, columnista del *New York Times* y presidente de la Fundación DANA, grupo de interés público consagrado a la difusión de la nueva ciencia del cerebro, hizo que esa fundación fomentara los estudios de neuroética. Para empezar, Safire patrocinó un simposio titulado *Neuroética: mapa del nuevo campo*. Se reunieron allí científicos, filósofos, abogados y sacerdotes para considerar cómo la nueva concepción de la mente afecta temas que van desde la responsabilidad personal y el libre albedrío hasta la responsabilidad de un enfermo mental ante un juicio y las consecuencias para la sociedad y para el individuo de los nuevos tratamientos farmacológicos.

Con el fin de abordar las cuestiones vinculadas con los potenciadores cognitivos, me reuní en 2004 con Martha Farah, de la Universidad de Pensilvania, Judy Illes, del Centro de Ética Biomédica de Stanford, Robin Cook-Deegan, del Centro en pro de la Ética

Genómica, el Derecho y la Política de la Universidad Duke y otros miembros de la academia. Publicamos una declaración en *Nature Reviews Neuroscience* con el siguiente título: “Potenciadores cognitivos: ¿qué podemos hacer y qué debemos hacer?”.

La Fundación DANA mantiene abierto el debate acerca de temas vinculados con la neuroética. Vienen al caso unas palabras recientes de Steven Hyman, rector de la Universidad de Harvard, en una publicación de DANA:

Las cuestiones [...] de esta índole, que abarcan desde la privacidad del cerebro al mejoramiento del ánimo y la memoria, deberían debatirse intensamente. Es de esperar que esos debates lleguen a término antes de que los permanentes avances científicos obliguen a la sociedad a responder.

De ratones, de hombres y de enfermedades mentales

Así como las investigaciones sobre la memoria explícita de la década de 1990 reavivaron en mí los temas que habían despertado mi interés por el psicoanálisis en los primeros años de la universidad, la posibilidad de estudiar en los ratones las perturbaciones de la memoria vinculadas con la edad me llevaron a principios del nuevo milenio a cuestiones que me habían fascinado cuando era residente de psiquiatría. Ese renovado interés por las perturbaciones mentales era el resultado de varios factores.

En primer lugar, las investigaciones biológicas sobre la memoria que estaba realizando habían avanzado tanto que ya estaba en condiciones de plantearme problemas vinculados con formas complejas de memoria y con el papel de la atención selectiva, cosa que me incitaba a desarrollar otros modelos animales de la enfermedad mental. Además, me atraía el descubrimiento de que algunas formas de enfermedad mental, como las perturbaciones postraumáticas, la esquizofrenia y la depresión, se veían acompañadas por una u otra forma de deterioro de la memoria. A medida que se profundizaba mi comprensión de la biología molecular de la memoria y me daba cuenta de la utilidad de los modelos de pérdida de la memoria en los ratones, me era posible reflexionar sobre el papel que desempeñaban las disfunciones de la memoria en otras formas de enfermedad mental e, incluso, en la biología de la salud mental.

En segundo lugar, en el curso de mi carrera profesional mi interés por la psiquiatría se había inclinado luego hacia la biología. En la década de 1960, cuando era residente en el Centro de Salud Mental de Massachusetts, la mayoría de los psiquiatras pensaban que los

determinantes sociales del comportamiento eran totalmente independientes de los biológicos y que ambas influencias actuaban sobre aspectos distintos de la mente. Las enfermedades psiquiátricas se clasificaban en dos grandes grupos—enfermedades orgánicas y enfermedades funcionales— y se suponía que tenían distinto origen. Esa clasificación, que se remontaba al siglo XIX, surgió del examen *post mortem* del cerebro de pacientes psiquiátricos.

Los métodos que existían entonces para estudiar el cerebro eran demasiado limitados como para detectar cambios anatómicos sutiles. En consecuencia, sólo se clasificaban como enfermedades orgánicas, de origen biológico, las perturbaciones que implicaban una pérdida significativa de células nerviosas y tejido cerebral, como el mal de Alzheimer, el de Huntington y el alcoholismo crónico. La esquizofrenia, las diversas formas de depresión y los estados de ansiedad no producían pérdida de células nerviosas ni ninguna otra alteración perceptible en la anatomía cerebral, de modo que se las clasificaba como enfermedades funcionales, que no tenían origen biológico. A menudo, las llamadas enfermedades mentales funcionales acarrearaban un estigma social especial porque se decía que “todo estaba en la mente del paciente”. Se insinuaba que la enfermedad era producto de algo instilado en la mente del paciente por sus progenitores.

Ya no creemos que sólo ciertas enfermedades afectan los estados mentales a través de alteraciones cerebrales. En efecto, el principio subyacente a la nueva ciencia de la mente es que *todos* los procesos mentales son biológicos: todos dependen de moléculas orgánicas y de procesos celulares que se desenvuelven, literalmente, “en nuestra cabeza”. Por consiguiente, cualquier perturbación o alteración de esos procesos debe tener necesariamente un fundamento biológico.

Por último, en 2001 me solicitaron un artículo sobre los aportes de la biología molecular a la neurología y la psiquiatría para el *Journal of the American Medical Association*. Fue un artículo escrito en colaboración con Max Cowan, amigo de muchos años que a la sazón era el vicepresidente y principal funcionario científico del Instituto Médico Howard Hughes. Al escribir esa reseña, me llamó la atención el hecho de que la genética molecular y los modelos ani-

males de enfermedades hubieran transformado radicalmente la neurología, pero no la psiquiatría. Me pregunté entonces por qué la biología molecular no había tenido un efecto transformador similar en la psiquiatría.

La razón fundamental es que las enfermedades neurológicas y las psiquiátricas difieren en varios aspectos importantes. La neurología descansa desde hace mucho tiempo en el conocimiento de la ubicación cerebral de determinadas enfermedades. Las dolencias que constituyen la preocupación central de la neurología —accidentes cerebrovasculares y tumores cerebrales, y las enfermedades degenerativas del cerebro— producen daños estructurales claramente discernibles. El estudio de esas perturbaciones nos ha enseñado que en la neurología la clave es la ubicación del daño cerebral. Desde hace casi un siglo sabemos que el mal de Huntington afecta el núcleo caudado, que el mal de Parkinson afecta la sustancia negra y que la esclerosis lateral amiotrófica afecta las neuronas motoras. Sabemos que cada una de esas enfermedades produce perturbaciones motoras características porque cada una de ellas afecta componentes diferentes del sistema motor.

Además, se descubrió que cierto número de enfermedades neurológicas comunes, como el mal de Huntington, una forma de retraso mental que se llama síndrome del cromosoma X frágil, algunas formas de esclerosis lateral amiotrófica y la manifestación temprana del mal de Alzheimer, se heredan de manera bastante directa, lo que implica que están causadas por un único gen defectuoso. Identificar los genes que producen esas enfermedades ha sido relativamente fácil. Una vez localizada una mutación, es posible expresar el gen mutante en ratones y moscas y descubrir así cómo origina la enfermedad.

Por consiguiente, conociendo la ubicación anatómica, la identidad y el mecanismo de acción de genes específicos, los médicos no se limitan a diagnosticar las perturbaciones neurológicas a partir de síntomas comportamentales exclusivamente. Desde la década de 1990, además de examinar a los pacientes en el consultorio, pueden pedir análisis funcionales de genes, proteínas y componentes de células nerviosas, y también pueden observar imágenes del cerebro para determinar las regiones afectadas por la enfermedad.

Rastrear las causas de una enfermedad mental es mucho más difícil que ubicar una lesión estructural en el cerebro. Al cabo de un siglo de estudios *post mortem* de cerebros de perturbados mentales, no se han descubierto lesiones nítidas ni localizadas. Por otra parte, las enfermedades psiquiátricas son perturbaciones de las funciones mentales superiores. Los estados de ansiedad y las diversas formas de depresión son perturbaciones de la emoción, mientras que la esquizofrenia afecta el pensamiento. Tanto la emoción como el pensamiento son procesos mentales complejos mediados por circuitos neurales también complejos. Hasta no hace mucho, se sabía muy poco acerca de los circuitos neurales involucrados en el pensamiento y en las emociones normales.

Es más, si bien la mayoría de las enfermedades mentales tienen un importante componente genético, su perfil de herencia no es directo porque no están causadas por un único gen mutante. No hay un único gen para la esquizofrenia, como no lo hay para los estados de ansiedad, la depresión y la mayoría de las enfermedades mentales. Por el contrario, los componentes genéticos de esas enfermedades surgen de la interacción de varios genes con el ambiente. Cada uno de esos genes ejerce una influencia relativamente pequeña, pero en conjunto crean una predisposición genética –un lecho– para una enfermedad. La mayor parte de las perturbaciones psiquiátricas está causada por una combinación de esas predisposiciones y algunos factores adicionales que provienen del ambiente o entorno. Por ejemplo, los gemelos tienen genes idénticos, de suerte que si uno de ellos padece el mal de Huntington, el otro también. En cambio, si uno de los gemelos es esquizofrénico, el otro sólo tiene 50 por ciento de probabilidades de serlo. Para que se desencadene la esquizofrenia, es necesario que haya otros factores no genéticos en las primeras etapas de la vida: infecciones intrauterinas, desnutrición, estrés o esperma proveniente de un padre anciano. Como el perfil hereditario en estos casos es muy complejo, todavía no hemos logrado identificar los genes involucrados en la mayoría de las enfermedades mentales.

Cuando dejé de estudiar la memoria implícita en *Aplysia* para investigar la representación interna del espacio en los ratones, pasé de un ámbito relativamente simple a uno mucho más complejo que

abarcaba cuestiones de gran importancia para el comportamiento humano, aunque nos proporcionó pocos indicios sólidos. Cuando me propuse estudiar modelos animales de las enfermedades mentales, me adentré más aun en terreno incierto. Además, fui uno de los primeros en estudiar la memoria implícita en *Aplysia*, y me incorporé en un productivo punto medio con las investigaciones sobre la memoria explícita de los ratones. En cambio, llegaba muy tarde al campo de la biología de las enfermedades mentales: antes que yo, muchos otros había trabajado con modelos animales de las enfermedades mentales.

La falta de conocimientos sobre la anatomía, la genética y los circuitos neurales involucrados en las enfermedades mentales dificultaba la creación de modelos en animales. La única excepción, a la que me dediqué inicialmente, eran los estados de ansiedad. Es difícil saber si un ratón padece alguna vez esquizofrenia, si delira o sufre alucinaciones. Igualmente difícil es saber si un ratón está deprimido en forma psicótica. No obstante, cualquier animal que tenga un sistema nervioso central desarrollado –sea un caracol, un ratón, un mono o un ser humano– puede atemorizarse y sufrir ansiedad. Además, el temor tiene características claras y fácilmente discernibles en cada una de esas especies. Así, no sólo ocurre que los animales experimentan temor, sino que podemos decir cuándo están ansiosos. En este aspecto, podemos leer sus pensamientos, por así decirlo. El primero en advertirlo fue Charles Darwin, quien lo expresó en un estudio clásico de 1872, titulado *La expresión de las emociones en los animales y en el hombre*.*

El hecho biológico crucial que Darwin advirtió y que ha facilitado el desarrollo de modelos animales de los estados de ansiedad es que la ansiedad –el temor mismo– es una respuesta universal e instintiva ante una amenaza al propio cuerpo o a la posición social y, por consiguiente, es una reacción decisiva para la supervivencia. La ansiedad es señal de una amenaza potencial que exige una respuesta adaptativa. Como bien señaló Freud, la ansiedad normal

* Hay traducción española: Darwin, Charles, *La expresión de las emociones en los animales y en el hombre*, traducción y prólogo de Tomás Ramón Fernández Rodríguez, Madrid, Alianza Editorial, 1984. [N. de la T.]

ayuda a dominar situaciones difíciles y contribuye, por tanto, al crecimiento individual. La ansiedad normal se presenta en dos formas principales: como ansiedad instintiva (temor instintivo o innato), que forma parte intrínseca del organismo y se halla bajo un control genético más rígido, y como ansiedad aprendida (temor aprendido), a la que un organismo puede estar más predispuesto genéticamente, pero que se adquiere fundamentalmente a través de la experiencia. Como ya hemos visto, la ansiedad instintiva puede asociarse fácilmente con un estímulo inocuo. Puesto que cualquier aptitud que contribuye a la supervivencia suele conservarse a lo largo de la evolución, tanto el temor instintivo como el aprendido se han conservado en todo el reino animal (figura 25.1).

Las dos formas de temor pueden alterarse. La ansiedad instintiva es patológica cuando es tan excesiva y persistente que paraliza la acción. La ansiedad aprendida es patológica cuando aparece en respuesta a sucesos que no implican una amenaza real, como ocurre cuando se asocia en el cerebro un estímulo inocuo con la ansiedad instintiva. Los estados de ansiedad me interesaban especialmente porque son la enfermedad mental más común: entre el 10 y el 30 por ciento de la población sufre episodios de este tipo en algún momento de la vida.

Estudiando el temor instintivo y el aprendido en seres humanos y en animales experimentales, hemos llegado a comprender buena parte de los mecanismos biológicos y comportamentales correspondientes. Una de esas primeras ideas estaba inspirada en las teorías de Freud y del filósofo norteamericano William James,

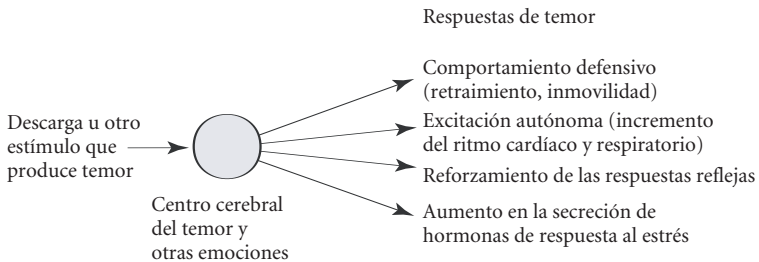


Figura 25.1 Respuestas defensivas ante el temor que se han conservado a lo largo de la evolución.

quien advirtió que en el temor intervienen componentes conscientes e inconscientes. Lo que no estaba claro era cómo interactúan esos componentes.

Habitualmente, se pensaba que en los seres humanos el temor surge ante la percepción consciente de sucesos importantes, como ver un edificio en llamas. Esa percepción genera una experiencia emocional en la corteza cerebral –el temor– que envía señales al corazón, a los vasos sanguíneos, a las glándulas suprarrenales y a las glándulas sudoríparas a fin de que el organismo se prepare para la defensa o la huida. Según esta teoría, entonces, un suceso consciente de carácter emocional desencadena las respuestas posteriores inconscientes, reflejas y autónomas.

William James rechazó esa explicación. En un artículo publicado en 1884 que tuvo enorme influencia y que se titulaba “¿Qué es la emoción?”, sostenía que la experiencia cognitiva de la emoción es secundaria con respecto a su expresión fisiológica. Insinuaba allí que, cuando nos encontramos en una situación peligrosa en potencia –por ejemplo, un oso sentado en medio del jardín– nuestra evaluación consciente de su ferocidad no genera un estado emocional que se experimenta en forma consciente. No sentimos temor sino una vez que hemos huido del oso. Primero actuamos instintivamente y luego invocamos la cognición para explicar las alteraciones orgánicas vinculadas con la acción.

Sobre la base de esta concepción, William James y el psicólogo danés Carl Lange propusieron la teoría de que la experiencia consciente de la emoción sólo aparece *después* de que la corteza recibe señales sobre la alteración del estado fisiológico. En otras palabras, los sentimientos conscientes están precedidos por ciertas modificaciones fisiológicas inconscientes: aumento o disminución de la tensión arterial, del ritmo cardíaco o de la tensión muscular. Así, cuando vemos un incendio, sentimos temor porque la corteza ha recibido señales que le indican que el corazón late violentamente, que las rodillas tiemblan y que las palmas de las manos sudan. William James lo expresa de esta manera: “Sentimos pena porque lloramos, ira porque golpeamos, temor porque temblamos; no lloramos ni golpeamos ni temblamos porque estemos apenados, enojados o asustados, como podría ocurrir”. Según esta teoría, las emociones son

respuestas cognitivas a información sobre estados orgánicos mediados en gran parte por el sistema nervioso autónomo. Nuestra experiencia cotidiana confirma que la información proveniente del cuerpo contribuye a la experiencia emocional.

Las pruebas experimentales confirmaron al poco tiempo algunos aspectos de la teoría de James y Lange. Por ejemplo, emociones distinguibles objetivamente están correlacionadas con perfiles específicos de respuestas autónomas, endocrinas y voluntarias. Además, la gente que ha sufrido por accidente un corte de la médula espinal que impide la retroalimentación de señales provenientes del sistema nervioso autónomo correspondiente a zonas del cuerpo por debajo de la lesión experimenta aparentemente emociones menos intensas.

Con el tiempo, sin embargo, se hizo evidente que la teoría de James y Lange da cuenta de un único aspecto del comportamiento emocional. Si la retroalimentación fisiológica fuera el único factor, las emociones no durarían más que las alteraciones fisiológicas. No obstante, los sentimientos—los pensamientos y las acciones en respuesta a la emoción— pueden perdurar mucho tiempo después de que la amenaza ha desaparecido. Asimismo, algunos sentimientos surgen mucho más rápidamente que las alteraciones orgánicas. Por consiguiente, podría haber mucho más que decir acerca de las emociones, además de interpretarlas como retroalimentación de cambios fisiológicos.

El neurólogo Antonio Damasio formuló una modificación importante de la teoría de James y Lange. Según él, la experiencia de la emoción es esencialmente una representación de orden superior de las reacciones orgánicas y esa representación puede estabilizarse y perdurar. Como consecuencia de los trabajos de Damasio, se ha alcanzado cierto consenso acerca de cómo se generan las emociones. Se piensa ahora que el primer paso es la evaluación inconsciente, implícita, de un estímulo; que luego se producen respuestas fisiológicas y que finalmente se suscita la experiencia consciente, que puede persistir o no.

Para determinar directamente el grado en que la experiencia inicial depende de procesos conscientes o inconscientes, fue necesario estudiar la representación interna de la emoción con las mismas herramientas de la biología celular y molecular que se utilizaban para

investigar procesos cognitivos conscientes e inconscientes. Las investigaciones combinaban el estudio de modelos animales y el estudio de seres humanos. En consecuencia, en las dos últimas décadas se han identificado con cierta precisión las vías neurales de la emoción. El componente inconsciente de la emoción, identificado en primer lugar por medio de modelos animales, implica operaciones del sistema nervioso autónomo y del hipotálamo, que lo regula. El componente consciente, que fue estudiado en seres humanos, involucra las funciones evaluadoras de la corteza cerebral, que tienen su asiento en el cíngulo. Hay un elemento fundamental para ambos componentes: la amígdala, constituida por varios núcleos que se agrupan en la profundidad de los hemisferios cerebrales. Se cree que la amígdala coordina la experiencia consciente de los sentimientos y la expresión corporal de las emociones, en particular, del temor.

Investigaciones realizadas con seres humanos y con roedores demuestran que los sistemas neurales que almacenan recuerdos inconscientes, implícitos, con carga emotiva son diferentes de los que generan los recuerdos de sentimientos conscientes y explícitos. Las lesiones de la amígdala, que se ocupa de los recuerdos vinculados con el temor, impiden que un estímulo con carga emotiva suscite una respuesta emocional. En cambio, las lesiones del hipocampo, que se ocupa de la memoria consciente, afectan la capacidad de recordar el contexto en que se produjo el estímulo. De esta suerte, los sistemas cognitivos conscientes nos ofrecen un abanico de acciones posibles, mientras que los mecanismos inconscientes de evaluación emocional restringen esas opciones a unas pocas que se adecuan a la situación. Una característica interesante de esta teoría es que vincula el estudio de la emoción con las investigaciones sobre la memoria. Se ha demostrado que la evocación inconsciente de la memoria emocional entraña almacenamiento en la memoria implícita, mientras que la rememoración consciente de los sentimientos entraña almacenamiento en la memoria explícita y exige, por consiguiente, la intervención del hipocampo.

Una característica notable del temor es que se lo puede asociar fácilmente mediante el aprendizaje con estímulos inocuos. En los seres humanos, una vez producida esa asociación los estímulos inocuos

pueden ser poderosos desencadenantes de recuerdos emocionales de largo plazo. Ese tipo de temor aprendido es un componente crucial del estrés postraumático, de las fobias sociales, de la agorafobia (temor a los espacios abiertos), el pánico al escenario y otras formas de ansiedad anticipatoria en las que un suceso futuro (presentarse en un escenario, por ejemplo) se asocia con la perspectiva de que algo salga mal (en este caso, que uno olvide su parlamento). El estrés postraumático se presenta después de un acontecimiento sumamente penoso, como un combate en el que pelagra la vida, la tortura física, la violación, el abuso sexual o catástrofes naturales. Se manifiesta en forma de episodios recurrentes de temor, a menudo desencadenados por elementos que recuerdan el trauma original. Una de sus características más notables, que comparte con el temor aprendido, es que el recuerdo de la experiencia traumática mantiene su vigor durante décadas y se reactiva fácilmente ante diversas circunstancias que generan estrés. De hecho, después de una única exposición a una amenaza, la amígdala puede conservar el recuerdo durante toda la vida del organismo. ¿Cómo?

Comencé mis investigaciones sobre el temor aprendido en los ratones desde un ángulo que era una extensión natural de mi trabajo anterior con *Aplysia*. En esta babosa de mar, el condicionamiento clásico le enseña al animal a asociar dos estímulos: un estímulo inocuo (un leve contacto táctil en el sifón) y otro con fuerza suficiente como para generar temor instintivo (una descarga eléctrica en la cola). Al igual que la descarga en la cola de *Aplysia*, una descarga eléctrica en la pata de un ratón suscita una respuesta de temor instintivo: el animal se retrae, se agazapa y queda inmóvil. El estímulo inocuo utilizado con los ratones, un simple sonido, no suscita esa respuesta. Sin embargo, cuando se aplican los dos estímulos juntos reiteradamente, el animal aprende a asociarlos: aprende que el sonido anuncia la descarga. Después de esta asociación, basta el sonido para suscitara la respuesta de temor (figura 25.2).

Aunque los circuitos neurales del temor aprendido son en los ratones mucho más complejos que los de *Aplysia*, se sabe bastante al respecto a partir de los estudios de Joseph LeDoux, de NYU y Michael Davis, que ahora trabaja en Emory. Estos dos investigadores comprobaron que en los roedores, como en los seres humanos, el temor

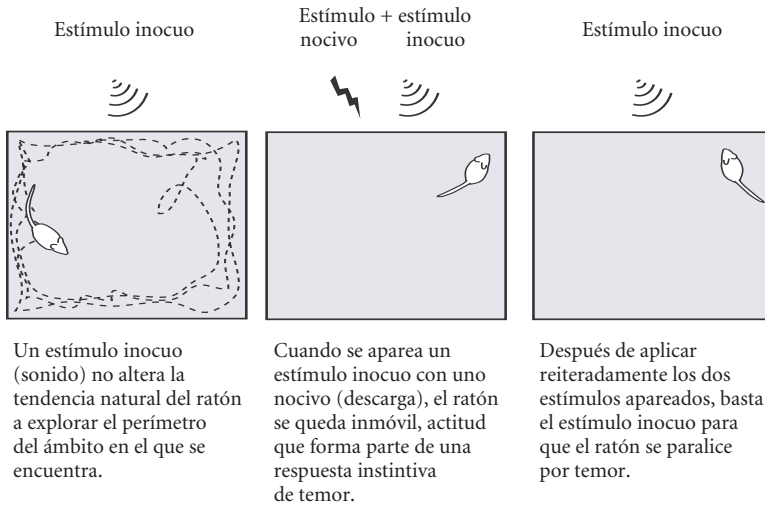
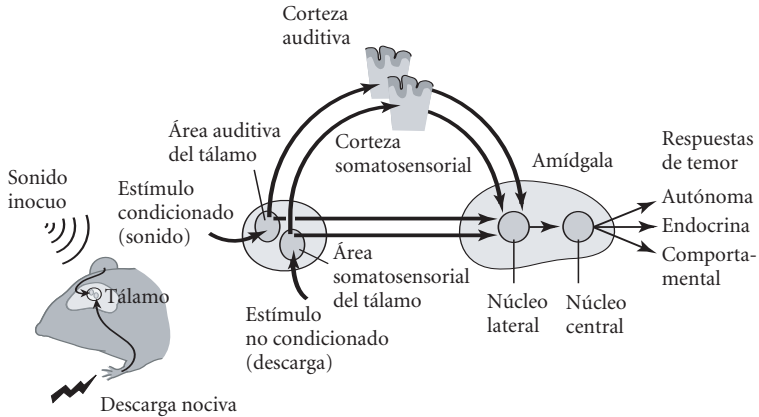


Figura 25.2. Experimento para generar temor aprendido en ratones.

innato y el aprendido discurren por un circuito neural cuyo centro es la amígdala. Además, esbozaron el camino que sigue la información correspondiente a los estímulos condicionados y no condicionados hasta la amígdala y cómo la amígdala pone en marcha la respuesta de temor.

Cuando se aparea un sonido con una descarga en la pata, al principio la información relativa al sonido y la relativa a la descarga siguen vías distintas. El sonido —estímulo condicionado— activa neuronas sensoriales de la cóclea, región del oído que recibe el sonido. Los axones de esas neuronas sensoriales llegan a un cúmulo de neuronas del tálamo que se ocupa de la audición. Las neuronas del tálamo forman dos vías: una vía directa, que lleva al núcleo lateral de la amígdala sin tomar jamás contacto con la corteza, y una vía indirecta, que primero pasa por la corteza auditiva y luego llega al núcleo lateral (figura 25.3). Las dos vías que transmiten información sobre el sonido terminan en neuronas piramidales —principal tipo de célula del núcleo lateral— con las que establecen conexiones sinápticas.

La información relativa al dolor ocasionado por el estímulo no condicionado —la descarga en las patas— activa vías que terminan en un grupo distinto de neuronas del tálamo, que es el que procesa los



El animal oye un sonido y recibe de inmediato una descarga en las patas.

Los impulsos provenientes del oído y de las patas convergen en el tálamo (en áreas separadas, una auditiva y la otra somatosensorial).

Desde el tálamo, los impulsos avanzan por dos vías distintas hacia la amígdala, una directa y otra indirecta, en la que suscitan las respuestas de temor.

Figura 25.3. Vía neural del temor aprendido.

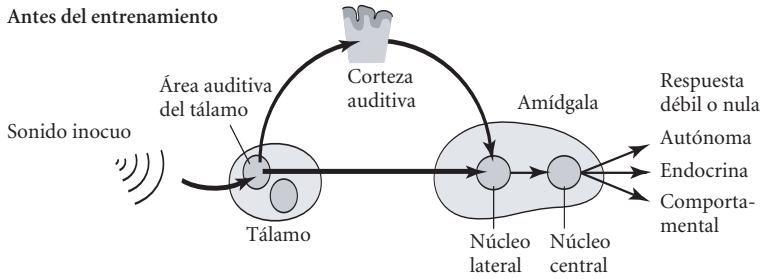
estímulos dolorosos. Estas neuronas del tálamo también forman vías directas e indirectas, que terminan en las células piramidales del núcleo lateral. En este caso, la vía indirecta pasa antes por la corteza somatosensorial.

La existencia de dos vías separadas —una que pasa por la corteza y otra que la evita totalmente— constituía una prueba directa de que la evaluación inconsciente de un estímulo que causa temor precede a la evaluación consciente, cortical, del temor, tal como James y Lange habían previsto. Al activar la vía rápida y directa que no pasa por la corteza, el estímulo que causa temor puede acelerar el ritmo cardíaco y hacer que nos transpiren las manos antes de que tomemos conciencia, a través de la vía lenta, de que se ha disparado un revólver en las inmediaciones. Además de servir como punto de convergencia para la información acerca del estímulo condicionado (sonido) y el estímulo no condicionado (descarga), el núcleo lateral de la amígdala pone en marcha respuestas adaptativas por medio de las conexiones que establece con el hipotálamo y el cíngulo. El

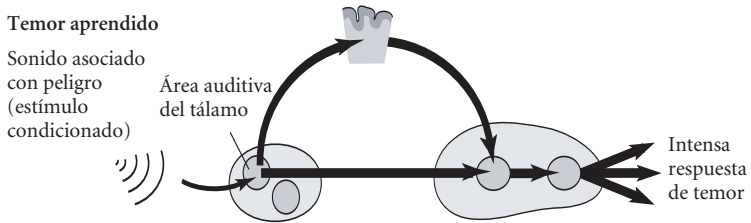
hipotálamo es una región crítica para las expresiones orgánicas de temor pues desencadena la reacción de “lucha o huida” (incremento del ritmo cardíaco, transpiración, sequedad bucal y tensión muscular). El cíngulo se ocupa de la evaluación consciente del temor.

Ahora bien, ¿cómo funciona el temor aprendido en los ratones? ¿Modifica la tenacidad sináptica en las vías afectadas por el estímulo condicionado, como sucede en *Aplysia*? Para responder estas preguntas, algunos investigadores entre los que me contaba junto con miembros de mi laboratorio, nos dedicamos a estudiar cortes de la amígdala de ratones. Estudios anteriores habían demostrado que cuando se los estimula con electricidad a un ritmo similar al utilizado por Bliss y Lømo en el hipocampo, se produce en la amígdala una variante de la potenciación de largo plazo que fortalece la vía directa y la indirecta. Analizamos las características bioquímicas de esa variante y descubrimos que, si bien difiere ligeramente de su homóloga en el hipocampo, es casi idéntica a la facilitación de largo plazo que contribuye a la sensibilización y al condicionamiento clásico (dos formas de temor aprendido) en *Aplysia*. En las dos hay una vía de señales moleculares que incluye al AMP cíclico, la proteína quinasa A y la proteína reguladora CREB. Esos descubrimientos indican una vez más que la facilitación de largo plazo y las diversas formas de potenciación de largo plazo forman parte de una familia de procesos moleculares capaces de reforzar las conexiones sinápticas durante períodos largos.

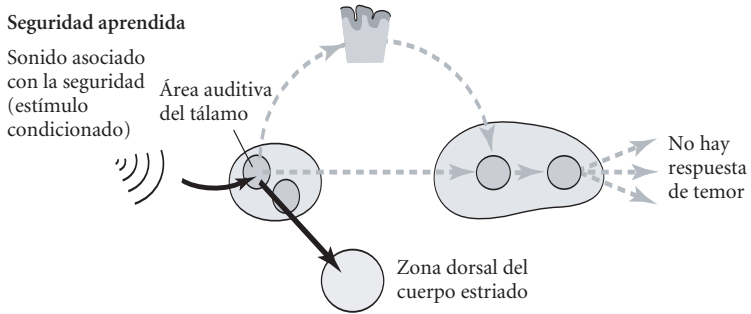
En 2002, se incorporó a mi laboratorio Michael Rogan, que antes había trabajado con LeDoux. Con él, pasamos de estudiar cortes cerebrales de ratones a estudiar los animales intactos. Investigamos la respuesta neuronal a un sonido en la amígdala y descubrimos, como habían hecho el propio Rogan y LeDoux trabajando con ratas, que el temor aprendido incrementa esa respuesta (figura 25.4). Este fenómeno se parecía a la potenciación de largo plazo que habíamos observado en los cortes de amígdala. Uno de nuestros colaboradores, Vadim Bolshakov, que trabajaba en Harvard, hizo entonces el razonamiento siguiente: si el temor aprendido refuerza las sinapsis en la amígdala del ratón intacto, la estimulación eléctrica posterior de cortes de amígdala del mismo ratón no debería incrementar demasiado la tena-



El *input* que llega a la amígdala desde el área auditiva del tálamo es normal.



El *input* que llega desde el área auditiva del tálamo está incrementado.



El *input* que proviene del área auditiva del tálamo es débil y se activa el cuerpo estriado, vinculado con las sensaciones de bienestar.

Figura 25.4. Modificación de las vías del temor mediante el aprendizaje.

cidad sináptica. Y eso fue, precisamente, lo que comprobamos. Por consiguiente, en la amígdala del animal vivo el aprendizaje actúa sobre los mismos lugares que los estímulos eléctricos sobre los cortes de amígdala, y lo hace de manera similar.

A continuación, utilizamos un test comportamental para el temor aprendido ya reconocido. Colocamos un ratón en una caja grande brillantemente iluminada. El ratón es un animal de hábito nocturno que teme la luz brillante, de modo que normalmente se desliza por las paredes de la caja haciendo incursiones ocasionales hacia el centro. Ese comportamiento defensivo constituye una transacción entre la necesidad del animal de evitar a sus predadores y su necesidad de explorar el entorno. Cuando le hacíamos escuchar un sonido, el animal continuaba moviéndose a lo largo de las paredes de la caja como si nada hubiera ocurrido. Sin embargo, cuando aplicamos una descarga eléctrica inmediatamente después del sonido reiteradas veces, el animal aprendió a asociar el sonido con la descarga. Al oír el sonido, ya no se desplazaba a lo largo de las paredes ni hacía incursiones hacia el centro: se quedaba agazapado en un rincón, por lo general totalmente inmóvil (figura 25.2).

* * *

Con estos conocimientos y la comprensión de la anatomía y de la fisiología del temor aprendido, nos sentimos en condiciones de investigar sus fundamentos moleculares. Otro de los miembros ya doctorados del laboratorio, Gleb Shumyatsky, y yo nos pusimos a buscar genes que podían expresarse exclusivamente en el núcleo lateral de la amígdala, la región que ya habíamos estudiado. Descubrimos que las células piramidales expresan un gen que codifica un neurotransmisor peptídico denominado péptido liberador de gastrina. Esas células lo utilizan como transmisor excitatorio, además del glutamato y junto con él, y lo liberan en las terminales presinápticas sobre las células blanco del núcleo lateral. Las células blanco son una población especial de interneuronas inhibitorias que contienen receptores específicos para ese péptido. Como todas las interneuronas inhibitorias del núcleo lateral, esas células blanco liberan el transmisor GABA y luego se conectan de nuevo con las células piramidales; si están activas, liberan GABA para inhibirlas.

El circuito que conseguimos esbozar era un circuito de retroalimentación negativa: una neurona excita una interneurona inhibitoria que a su vez inhibe la neurona que la excitó. ¿Era posible que

el funcionamiento de un circuito semejante sirviera para controlar el temor de un organismo? Para verificar esta hipótesis, hicimos experimentos con un ratón modificado genéticamente en el que se habían eliminado los receptores del péptido liberador de gastrina, de suerte que el circuito de retroalimentación inhibitorio estaba interrumpido. Según nuestras conjeturas, debía producirse una mayor excitación, que a su vez generaría un incremento descontrolado del temor.

En conformidad con lo previsto, comprobamos que se producía una potenciación intensificada de largo plazo en el núcleo lateral y un recuerdo significativamente intensificado y persistente del temor. El efecto resultó ser específico para el temor aprendido: los mismos ratones mutantes mostraron un temor innato normal en otros diversos ensayos. Este hecho confirmaba la distinción fundamental entre temor aprendido e innato. De este modo, una estrategia de investigación que combinaba procedimientos celulares y genéticos nos permitió identificar un circuito neural importante para mantener bajo control el temor aprendido. Este descubrimiento podía utilizarse para desarrollar fármacos que contrarrestaran el temor resultante de síndromes psiquiátricos, tales como el estrés postraumático y las fobias.

* * *

¿Qué ocurría en cambio con la emoción opuesta al temor, la sensación de seguridad, confianza y bienestar? No puedo evitar aquí el recuerdo de la frase inicial de *Ana Karenina*, novela de Tolstoi que relata las consecuencias trágicas de un amor inaceptable para la sociedad: “Todas las familias felices se parecen; cada familia desdichada lo es a su manera”. Con una sentencia que es más convincente desde el punto de vista literario que científico, Tolstoi sugiere que la ansiedad y la depresión pueden adoptar muchísimas formas, pero que las emociones positivas –la sensación de seguridad, bienestar y felicidad– tienen características comunes.

Con esta idea en mente, exploramos con Rogan las características neurobiológicas de la seguridad aprendida, que es presumiblemente una forma de felicidad. El hilo de nuestro razonamiento era

el siguiente: cuando se aparea un sonido a una descarga, el animal aprende que el sonido anuncia la descarga. Por consiguiente, si siempre se presentan al animal el sonido y la descarga por separado, el ratón aprenderá que el sonido jamás anuncia la descarga y que, en cambio, pronostica seguridad. Realizamos el experimento y comprobamos exactamente lo que habíamos previsto: cuando un ratón que había sido sometido a las descargas y los sonidos experimentales por separado oía el mismo sonido en un entorno experimental nuevo, dejaba de actuar defensivamente. Hacía incursiones hacia el centro de un campo abierto como si fuera dueño del lugar, sin mostrar señal alguna de temor (figura 25.5). Cuando observamos el núcleo lateral de los ratones que habían recibido este tipo de entrenamiento, descubrimos un fenómeno opuesto a la potenciación de largo plazo, a saber, una depresión de largo plazo de la respuesta neural al sonido, hecho que sugería que la señal hacia la amígdala se había reducido notablemente (figura 25.4).

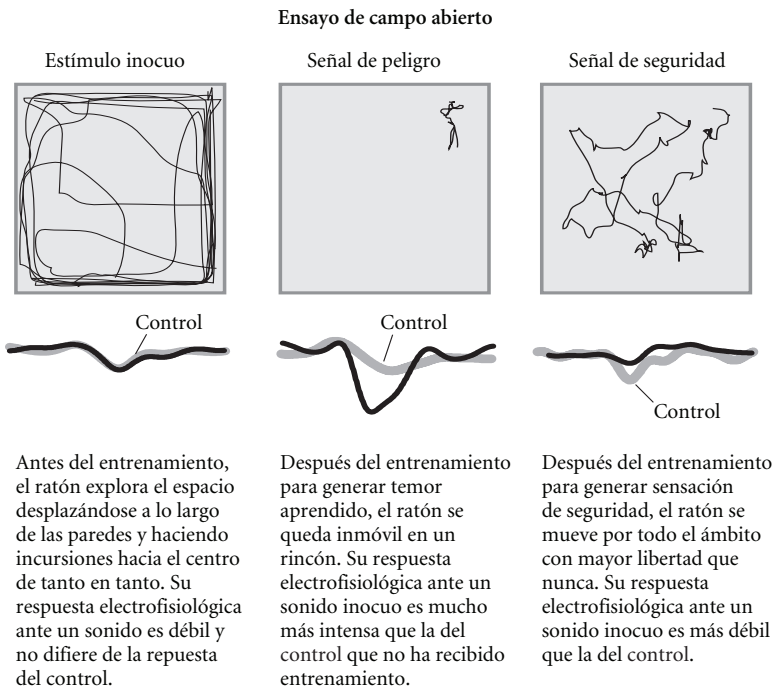


Figura 25.5. Aprendizaje del temor y de la seguridad.

A continuación nos preguntamos si el entrenamiento para generar sensación de seguridad da origen a una auténtica sensación de seguridad y confianza o simplemente se limita a reducir el temor basal siempre presente en nosotros. A fin de poder discriminar estas dos posibilidades, tomamos registros del cuerpo estriado, región del cerebro que normalmente interviene en el reforzamiento positivo y en la sensación de bienestar. (Sobre esta región actúan la cocaína y otras drogas adictivas, que secuestran el sistema neural de reforzamiento positivo e incitan a usarlas más y más.) Observamos que después de escuchar un sonido, la actividad neural del cuerpo estriado no se altera cuando el animal aprende a temer, es decir, cuando aprende a asociar el sonido con la descarga. Sin embargo, cuando el animal aprende a asociar el sonido con la seguridad, la respuesta del cuerpo estriado aumenta notablemente, situación coherente con la sensación positiva de sentirse a salvo.

Nuestros estudios sobre la sensación de seguridad aprendida significaron una perspectiva nueva con respecto a las sensaciones positivas de seguridad y bienestar y también con respecto a las negativas de ansiedad y temor. Indican la existencia de un segundo sistema en las profundidades del cerebro que se ocupa de las emociones positivas. De hecho, las neuronas del tálamo que responden al sonido y las neuronas del núcleo lateral de la amígdala tienen conexiones con el cuerpo estriado para proporcionarle información acerca de las sensaciones de satisfacción y seguridad. El cuerpo estriado tiene conexión con muchas regiones distintas, incluso con la corteza prefrontal, que inhibe la amígdala. Cabe pensar entonces que cuando se intensifica la señal del cuerpo estriado, la seguridad aprendida no sólo aumenta las sensaciones de seguridad y bienestar, sino que también reduce las de temor porque inhibe la acción de la amígdala.

Como se deduce de estas investigaciones, tal vez estemos entrando en una era en la que la biología molecular de la cognición y las emociones allane el camino para mejorar la sensación de seguridad y de autoestima de los seres humanos. Por ejemplo, ¿podría suceder que ciertos estados de ansiedad respondieran a un defecto en las señales neurales que normalmente transmiten una sensación de seguridad? Desde la década de 1960 contamos con medicamentos

que alivian ciertos estados de ansiedad, pero que no son útiles para todas las formas de ansiedad y además algunos de ellos, como el Librium y el Valium, generan adicción, de modo que exigen un control cuidadoso. Es muy probable que las terapias tendientes a incrementar la actividad de los circuitos neurales sean más eficaces para el tratamiento de la ansiedad.

Una nueva manera de tratar la enfermedad mental

¿Pueden utilizarse modelos animales para investigar perturbaciones aun más complejas, más graves e incapacitantes que los estados de ansiedad? ¿Es posible usarlos para estudiar la esquizofrenia, que es la enfermedad mental más reacia al tratamiento y más devastadora?

No deja de sorprender que la esquizofrenia sea una perturbación bastante frecuente. Afecta aproximadamente al 1 por ciento de la población mundial y parece atacar con frecuencia algo mayor a los varones que a las mujeres. Otro 2 ó 3 por ciento de la población mundial tiene una personalidad esquizoide, que a menudo se considera una forma leve de la enfermedad porque los pacientes no exhiben un comportamiento psicótico.

La esquizofrenia se caracteriza por tres tipos de síntomas: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos, que duran por lo menos seis meses, se manifiestan como comportamientos estafalarios y perturbación de las funciones mentales. Son más intensos durante los brotes psicóticos, fases de la enfermedad en que los pacientes no pueden interpretar la realidad correctamente. En esos momentos, los pacientes son incapaces de analizar sus creencias y percepciones con criterio realista y no pueden compararlas con lo que sucede concretamente en el mundo que los rodea. Esa incapacidad para interpretar la realidad se caracteriza por algunas manifestaciones notables, como los delirios (creencias aberrantes sobre hechos concretos que no se modifican frente a pruebas de que no son razonables), las alucinaciones (percepciones que se suscitan en ausencia de estímulos externos, por ejemplo, en forma de

voces que comentan las acciones del sujeto) y el pensamiento ilógico (pérdida de las conexiones o asociaciones normales entre ideas, que suelen recibir el nombre de descarrilamiento o laxitud de las asociaciones y en los casos graves acaban en pensamientos y expresiones incoherentes).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia son la ausencia de ciertas aptitudes sociales e interpersonales, acompañadas de retraimiento, pobreza de expresión y pérdida de la capacidad de sentir y expresar emociones, que recibe el nombre de embotamiento afectivo. Los síntomas cognitivos son un debilitamiento de la atención y el deterioro de una forma de memoria explícita de corto plazo que se conoce como memoria de trabajo, crucial para las funciones ejecutivas como organizar las tareas cotidianas, planificar una secuencia de sucesos y llevarlos a cabo. Los síntomas cognitivos son crónicos, persisten incluso cuando no hay brotes psicóticos y constituyen la parte más difícil de manejar de toda la enfermedad.

Entre los distintos episodios psicóticos, los pacientes manifiestan fundamentalmente síntomas negativos y cognitivos: se comportan de manera excéntrica, se aíslan, tienen un nivel bajo de respuesta emotiva, demuestran escasos impulsos sociales y pobreza de expresión, no pueden concentrar la atención durante mucho tiempo y carecen de motivaciones.

La mayoría de los especialistas en esta enfermedad han reconocido desde hace bastante tiempo que es imposible construir un modelo animal que refleje todo el espectro de síntomas. No es posible hacer fácilmente un modelo de los síntomas positivos porque no sabemos reconocer los delirios ni las alucinaciones de los ratones. Tampoco es fácil hacer un modelo de los síntomas negativos. No obstante, siguiendo los pasos de Patricia Goldman-Rakic en las investigaciones con monos que realizó en la Universidad de Yale, varios miembros de nuestro laboratorio –Eleanor Simpson, Christoph Kellendonk y Jonathan Polan– decidieron averiguar si era posible utilizar ratones como modelo para investigar los fundamentos moleculares de algunos síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Pensamos que podíamos hacer un modelo de un componente clave de los síntomas cognitivos: el deterioro de la memoria de trabajo. La memoria de trabajo ha sido descrita con precisión y

se sabe que depende fundamentalmente del córtex prefrontal, región del lóbulo frontal que media los procesos mentales más complejos. Creíamos también que comprender los déficits cognitivos nos ayudaría a entender cómo funciona la corteza prefrontal en los estados mentales normales.

Los estudios sobre el córtex prefrontal datan de 1848, cuando John Harlow describió el caso hoy célebre de Phineas Gage, capataz del ferrocarril. A resultas de una explosión accidental, una varilla de hierro se incrustó en la corteza prefrontal de Gage. Sobrevivió al accidente sin merma de la inteligencia global, la percepción y la memoria de largo plazo, pero su personalidad cambió totalmente. Antes del accidente era laborioso y concienzudo; después, bebía en exceso y se transformó en un verdadero tiro al aire. Estudios posteriores sobre el córtex prefrontal confirmaron que esa región del cerebro desempeña un papel fundamental en el juicio y la planificación de largo plazo.

En la década de 1930, Carlyle Jacobsen, psicólogo de Yale, comenzó a estudiar las funciones de la corteza prefrontal en los monos y aportó las primeras pruebas de que intervenía en la memoria de corto plazo. Cuatro décadas después, el psicólogo cognitivo británico Alan Baddeley describió una forma de memoria de corto plazo que denominó memoria de trabajo, porque integra las percepciones instantáneas a lo largo de un período relativamente corto y las vincula con recuerdos ya afianzados de experiencias pretéritas, característica esencial para la planificación y la ejecución de procesos complejos. Poco más tarde, Joaquín Fuster, de la Universidad de California, Los Ángeles, y Goldman-Rakic vincularon las investigaciones de Jacobsen sobre el córtex prefrontal con los estudios de Baddeley sobre la memoria de trabajo. Descubrieron que si se extirpa el córtex prefrontal en monos no se produce un deterioro global de la memoria de corto plazo sino un déficit de las funciones que Baddeley había descrito con el nombre de memoria de trabajo.

El hecho de que el córtex prefrontal interviniera en la planificación y en la ejecución de comportamientos complejos –funciones perturbadas en el caso de la esquizofrenia– incitó a muchos investigadores a estudiar esa región en pacientes esquizofrénicos. Las imá-

genes funcionales del cerebro revelaron que en esos pacientes la actividad metabólica del córtex prefrontal es inferior a la normal, aun cuando no estén dedicados a ninguna actividad mental específica. Cuando un individuo normal debe afrontar una tarea que exige la intervención de su memoria de trabajo, la actividad metabólica de las áreas prefrontales aumenta espectacularmente. En los individuos esquizofrénicos, el incremento es mucho menor.

Debido a que en la esquizofrenia hay un componente genético, no debe sorprender que la memoria de trabajo también se vea levemente afectada en el 40 o 50 por ciento de los parientes de primer grado de los pacientes esquizofrénicos (padres, hijos y hermanos), aunque no manifiesten los síntomas de la enfermedad. Además, esos parientes también muestran un funcionamiento anormal del córtex prefrontal, lo que subraya la importancia de la región para la expresión genética de la esquizofrenia.

El hecho de que los síntomas cognitivos de la esquizofrenia se parecieran a los defectos comportamentales que se observan cuando en animales experimentales se desconectan quirúrgicamente los lóbulos frontales del resto de cerebro nos sugirió una pregunta: ¿qué sustento molecular tiene el defecto de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal?

Buena parte de lo que sabemos hoy sobre la biología de la esquizofrenia proviene del estudio de los fármacos que alivian la enfermedad. En la década de 1950, al neurocirujano francés Henri Laborit se le ocurrió que la ansiedad experimentada por muchos pacientes antes de una intervención quirúrgica podía deberse a la liberación de grandes cantidades de histamina en el organismo. La histamina, una sustancia similar a las hormonas, se produce en respuesta al estrés y provoca la dilatación de los vasos sanguíneos y una disminución de la tensión arterial. Laborit sostenía que el exceso de histamina podía contribuir en parte a ciertos efectos colaterales de la anestesia, como la agitación, el shock y la muerte súbita. Buscando una droga que bloqueara la acción de la histamina y calmara a los pacientes, Laborit encontró la clorpromazina, que recientemente había sido desarrollada por el laboratorio francés Rhône-Poulence. Quedó tan impresionado por el efecto tranquilizador de esa droga

que se preguntó si no era posible que también calmara la agitación de los pacientes psiquiátricos. Dos psiquiatras franceses, Jean Delay y Pierre Deniker, adoptaron su punto de vista y descubrieron que, en efecto, una dosis alta de clorpromazina conseguía calmar a los pacientes agitados y agresivos que tenían síntomas de esquizofrenia.

Con el tiempo, se descubrió que la clorpromazina y otras drogas afines no sólo son tranquilizantes, es decir, no sólo calman a los pacientes —sin sedarlos en exceso—, sino que actúan también como agente antipsicótico y reducen de manera espectacular los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. Esas drogas, las primeras eficaces contra una de las grandes perturbaciones mentales, revolucionaron la psiquiatría. También despertaron el interés de todos los psiquiatras por saber cómo producen sus efectos los agentes antipsicóticos.

La primera pista sobre el mecanismo de acción de la clorpromazina provino del estudio de uno de sus efectos colaterales, un síndrome similar al mal de Parkinson. En 1960, Arvid Carlsson, profesor de farmacología de la Universidad de Göteborg, Suecia, con quien yo habría de compartir más tarde el Premio Nobel, hizo tres descubrimientos que significaron un aporte decisivo para el mal de Parkinson y la esquizofrenia. En primer lugar, descubrió la dopamina y demostró que era un neurotransmisor cerebral. En segundo lugar, comprobó que cuando disminuía la concentración de dopamina en el cerebro de animales experimentales por debajo de una cantidad crítica se generaba un modelo del mal de Parkinson. A partir de esos experimentos, sugirió que el parkinsonismo podía ser el resultado de una baja concentración de dopamina en regiones del cerebro que se ocupan del control motor. Él mismo, además de otros científicos, puso a prueba la idea y verificaron así que podían revertir los síntomas del mal de Parkinson administrando dopamina a los pacientes.

En el curso de esas investigaciones, Carlsson advirtió que cuando se les administraba una dosis excesiva de dopamina los pacientes desarrollaban síntomas psicóticos similares a los de la esquizofrenia. Por esa razón, sugirió también que una transmisión excesiva de dopamina podía ser la causa de la esquizofrenia. Según él, los agentes antipsicóticos actuaban bloqueando los receptores de dopamina, de modo que la transmisión de dopamina a lo largo de varias vías

neurales críticas disminuye y se reducen las consecuencias de su producción excesiva. Las hipótesis de Carlsson se verificaron luego experimentalmente. Hubo otro hecho que corroboró sus ideas: cuando se aplicaban al tratamiento de pacientes, a menudo las drogas antipsicóticas producían síntomas parkinsonianos como efecto colateral, lo que por una vía indirecta indicaba que esos fármacos bloquean la acción de la dopamina en el cerebro.

Según Carlsson, todos los síntomas de la esquizofrenia –los positivos, los negativos y los cognitivos– se debían a la hiperactividad de las neuronas productoras de dopamina. Así, el exceso de dopamina en las vías aferentes al hipocampo, la amígdala y estructuras afines podía originar los síntomas positivos, mientras que el exceso de esa sustancia en la vía aferente a la corteza podía causar los síntomas negativos y cognitivos, habida cuenta, en especial, de las abundantes conexiones sinápticas de esa vía con la corteza prefrontal. Con el tiempo, se descubrió que todos los medicamentos que alivian los síntomas esquizofrénicos tienen como blanco un receptor determinado de la dopamina, el receptor D2. Solomon Snyder en la Universidad Johns Hopkins y Philip Seeman en la Universidad de Toronto hallaron una fuerte correlación entre la eficacia de las drogas antipsicóticas y su capacidad de bloquear el receptor D2. No obstante, se hizo evidente más tarde que esas drogas sólo alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia. Mitigan los delirios y las alucinaciones, así como ciertos tipos de pensamiento confuso, y llegan incluso a hacerlos desaparecer, pero no afectan significativamente los síntomas negativos o cognitivos de la enfermedad. Esa discrepancia no era fácil de explicar.

En 2004, algunos investigadores descubrieron que un factor genético de predisposición o susceptibilidad a la esquizofrenia es la existencia de una gran cantidad de receptores D2 en el cuerpo estriado, región del cerebro habitualmente vinculada con la sensación de bienestar, como hemos visto. El hecho de que haya una cantidad muy grande de receptores D2 capaces de unirse a la dopamina incrementa la transmisión de esta sustancia. Simpson, Kellendonk, Polan y yo queríamos investigar al papel que desempeña esa susceptibilidad genética en la producción de los síntomas cognitivos de la esquizo-

frenia y mediante ingeniería genética produjimos ratones portadores de un gen que expresa una superabundancia de receptores D2 en el cuerpo estriado. En plena conformidad con la hipótesis de Carlsson, comprobamos que esos ratones mostraban déficits en su memoria de trabajo.

Como también queríamos averiguar por qué las drogas que bloquean los receptores D2 no mejoran los síntomas cognitivos de la enfermedad, llevamos a cabo otro experimento en el que utilizamos herramientas genéticas desarrolladas por nosotros diez años antes. Cuando el ratón llegaba a la madurez, desactivábamos el transgen responsable de la producción excesiva de receptores D2. Comprobamos que esa operación no hacía mella en el defecto de la memoria de trabajo. En otras palabras, corregir el defecto molecular en el cerebro adulto no permitía corregir el déficit cognitivo.

Ese experimento sugería que una sobreabundancia de receptores D2 durante el desarrollo causa alteraciones en el cerebro del ratón que persisten en la madurez. Podía ser que esas alteraciones explicaran por qué las drogas antipsicóticas no modifican los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. La sobreproducción de receptores D2 en el cuerpo estriado ejerce su influencia en una etapa temprana del desarrollo, mucho antes de que la enfermedad se manifieste, produciendo, tal vez, cambios fijos e irreversibles en el sistema de la dopamina de alguna otra región del cerebro. Una vez producidas esas alteraciones, es posible que los déficits funcionales de la corteza prefrontal—estructura que interviene en los síntomas cognitivos del cuerpo estriado— ya no puedan revertirse mediante la reducción de los receptores D2 a niveles normales.

En la actualidad, hemos logrado rastrear una de las alteraciones del córtex prefrontal producidas por el exceso de receptores D2: una reducción en la actividad de otro receptor de la dopamina, el receptor D1. Experimentos anteriores de Goldman-Rakic habían indicado ya que una disminución de la actividad del receptor D1 produce una disminución del AMP cíclico y causa, por consiguiente, deficiencias en la memoria de trabajo.

Estos experimentos demuestran que los ratones modificados genéticamente pueden ser modelos valiosos para el estudio de enfermedades psiquiátricas complejas, porque permiten descomponer el

cuadro de la enfermedad en componentes moleculares más simples y más fáciles de analizar. No sólo podemos estudiar el aporte genético a la esquizofrenia en ratones mutantes, sino que también podemos manipular el ambiente de los ratones, en el útero y durante el desarrollo temprano, a fin de analizar las interacciones genético-ambientales que desencadenan la enfermedad.

La depresión, otra enfermedad común que afecta el bienestar psíquico, fue descrita por primera vez en el siglo v a. C. por Hipócrates, quien pensaba que el estado de ánimo depende del equilibrio de cuatro humores: la sangre, el flema, la bilis amarilla y la bilis negra. Creía que el exceso de bilis negra causaba depresión. De hecho, la palabra melancolía, término utilizado en el griego antiguo para referirse a la depresión, significa literalmente “bilis negra”. Aunque la explicación de Hipócrates sobre la depresión parece hoy descabellada, la idea de que las perturbaciones psicológicas reflejan procesos fisiológicos ha ganado reconocimiento general.

Los rasgos clínicos de la depresión pueden resumirse fácilmente citando las palabras de Hamlet: “¡Qué tediosos, trillados e inútiles me parecen los menesteres todos de este mundo!”. Sin tratamiento, la duración habitual de un episodio depresivo es de cuatro meses a un año. Se caracteriza por un humor poco afable que irrumpe y desaparece, pero está presente la mayor parte del tiempo como angustia intensa, incapacidad de experimentar placer y pérdida general de interés por las cosas del mundo. A menudo hay también perturbación del sueño, apetito disminuido, pérdida de peso, de energía, disminución del apetito sexual y lentitud del pensamiento.

En una u otra época de la vida, la depresión afecta al 5 por ciento de la población mundial aproximadamente. En los Estados Unidos, unos 8 millones de personas sufren de depresión en cualquier momento dado. La depresión grave puede ser extenuante: en los casos agudos, los pacientes dejan de alimentarse y de higienizarse. Aunque algunas personas sufren un único episodio de depresión, en la mayoría de los casos la enfermedad es recurrente. Casi el 70 por ciento de la gente que padece un episodio grave luego tiene por lo menos otro. La edad promedio de aparición de la enfermedad son los 28 años, pero puede producirse un episodio casi a cual-

quier edad. De hecho, la depresión puede afectar a niños pequeños, aunque muchas veces pase inadvertida. También los ancianos pueden sufrir depresión: a menudo, las personas mayores que se deprimen no han sufrido episodios anteriores y su depresión es más refractaria al tratamiento. El número de mujeres afectadas duplica o triplica el de varones.

Se han desarrollado varias drogas eficaces para combatir la depresión. La primera de ellas, inhibidora de la monoaminoxidasa (inhibidor de la MAO), fue desarrollada en su origen para tratar una enfermedad muy distinta, la tuberculosis. El inhibidor de la MAO actúa reduciendo la degradación de la serotonina y la norepinefrina y permitiendo, por consiguiente, que haya en las sinapsis más moléculas disponibles de estos neurotransmisores. Casi inmediatamente los médicos advirtieron que los pacientes tuberculosos tratados con esos inhibidores se mostraban asombrosamente optimistas dada la gravedad de su dolencia. Al poco tiempo, se dieron cuenta de que los inhibidores de la MAO eran más eficaces contra la depresión que contra la tuberculosis. Así, llegó a desarrollarse todo un grupo de fármacos que son eficaces en un 70 por ciento en los casos de depresión aguda.

Después del descubrimiento de los agentes antipsicóticos, el desarrollo de los antidepresivos significó una nueva etapa en la psiquiatría. A partir de entonces, lejos de ser una especialidad carente de tratamientos para los pacientes graves, la psiquiatría contó con un arsenal terapéutico eficaz comparable con los de otras especialidades.

Los antidepresivos eficaces actúan sobre dos sistemas transmisores moduladores del cerebro: uno de ellos es el de la serotonina y el otro, el de la norepinefrina. Hay pruebas concluyentes con respecto a la serotonina, que en los seres humanos tiene correlación estrecha con el estado de ánimo: las altas concentraciones de serotonina están asociadas con sensación de bienestar, mientras que las bajas concentraciones están vinculadas con síntomas depresivos. De hecho, las personas que cometen suicidio tienen una concentración de serotonina sumamente baja.

Las drogas antidepresivas más eficaces son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que aumentan la con-

centración de serotonina en el cerebro inhibiendo el sistema de transporte molecular, que recapta la serotonina liberada por las neuronas presinápticas en la hendidura sináptica. Fundándose en este funcionamiento, se formuló la hipótesis de que la depresión es producto de una menor disponibilidad de serotonina o norepinefrina, o de ambas.

Si bien esta hipótesis explica algunos aspectos de la respuesta de los pacientes ante los antidepresivos, no da cuenta de otros fenómenos importantes. En particular, no logra explicar por qué, en las neuronas, los medicamentos antidepresivos inhiben la recaptación de la serotonina sólo en cuestión de horas pero tardan por lo menos tres semanas en aliviar los síntomas de los pacientes. Si toda la acción de las drogas antidepresivas se limita a inhibir esa recaptación y fomentar así una acumulación de serotonina, ¿cuál es la razón de la demora en la remisión de los síntomas? Tal vez el incremento de la concentración de serotonina tarde por lo menos tres semanas en afectar circuitos neurales en todo el cerebro; tal vez el cerebro tarde todo ese tiempo en “aprender” a sentirse bien nuevamente. Además, sabemos ahora que los antidepresivos afectan otros procesos además de la recaptación y la acumulación de serotonina.

Las investigaciones de Ronald Duman, de Yale, y Rene Hen, de Columbia, fueron un gran aporte sobre la biología de la depresión. Descubrieron que los antidepresivos también aumentan la capacidad de una pequeña región del hipocampo, la circunvolución dentada o giro dentado, para generar nuevas células nerviosas. Aunque la inmensa mayoría de las células nerviosas no se dividen, en este pequeño nido de células no diferenciadas hay división celular y se generan células nerviosas diferenciadas. En un período de dos o tres semanas –tiempo que tardan en actuar las drogas antidepresivas– unas pocas de esas células se incorporan a las redes neurales de la circunvolución dentada. La función de esas células no diferenciadas no está clara aún. Para analizarla, Hen destruyó mediante radiaciones la circunvolución dentada de un ratón utilizado como modelo de la depresión por estrés. Descubrió así que los antidepresivos no podían revertir el comportamiento depresivo de los ratones carentes de células no diferenciadas.

Estas notables investigaciones plantean la posibilidad de que el efecto de los antidepresivos sobre el comportamiento se deba a que estimulan la producción de neuronas en el hipocampo. Es una idea del todo coherente con el hecho de que muchas veces la depresión afecta gravemente la memoria. Tal vez los daños que produce la depresión en el cerebro puedan superarse si el hipocampo recupera su capacidad de producir células nerviosas nuevas. Es una idea notable, sin duda, que en las próximas décadas será un acicate para una nueva generación de investigadores en el campo de la psiquiatría.

Es evidente que la biología molecular está en condiciones de hacer por la psiquiatría lo que ya ha comenzado a hacer por la neurología. Los modelos genéticos de las grandes enfermedades mentales en ratones pueden ser útiles de dos maneras distintas. En primer lugar, a medida que las investigaciones con pacientes humanos permitan descubrir genes variantes que predisponen a una enfermedad mental (como la variante del receptor D2, que es un factor de riesgo para la esquizofrenia), podrán insertarse esos genes en el genoma de los ratones y utilizarlos para verificar hipótesis específicas sobre el origen y el desarrollo de determinadas enfermedades. En segundo lugar, los estudios genéticos con ratones nos permitirán estudiar las complejas vías moleculares subyacentes a la enfermedad con un nivel de detalle y precisión que no es posible alcanzar con pacientes humanos. Esos estudios neurobiológicos básicos aumentarán nuestra capacidad para diagnosticar y clasificar las perturbaciones mentales y constituirán un fundamento racional para el desarrollo de nuevas terapias moleculares.

En un sentido más amplio, pasamos de una década consagrada a sondear los misterios de las funciones cerebrales a una década dedicada a investigar tratamientos para las disfunciones cerebrales. En el curso de los cincuenta años transcurridos desde que me inicié en la medicina, la ciencia básica y la clínica han dejado de ser dos mundos separados. Algunas de las cuestiones más interesantes que hoy se le plantean a la ciencia neural están directamente relacionadas con temas apremiantes de la neurología y la psiquiatría. Por consiguiente, la transferencia del conocimiento básico a la práctica ya no es una empresa limitada que llevan a cabo unos pocos

seres de guardapolvo blanco. Por el contrario, buena parte de la investigación en neurociencia está guiada por la posibilidad de aplicaciones prácticas.

Durante la década de 1990, bautizada como la Década del Cerebro, todos nos convertimos en investigadores que trasladaban los conocimientos básicos a la práctica. La primera década del siglo XXI será la Década de la Terapéutica Cerebral. Como consecuencia, la psiquiatría y la neurología se aproximarán cada vez más. No está lejos el día en que médicos residentes de las dos disciplinas compartan un año de formación común, comparable al año de residencia en medicina clínica que es obligatorio para todos los médicos que luego se dedican a especialidades muy distintas, como la cardiología o la gastroenterología.

La biología y el renacimiento del pensamiento psicoanalítico

Tal como se difundió desde Viena en las primeras décadas del siglo xx, el psicoanálisis era una revolucionaria manera de pensar acerca de la mente y sus perturbaciones. El entusiasmo que suscitó la teoría de los procesos mentales inconscientes alcanzó su apogeo a mediados de siglo, cuando el psicoanálisis llegó a los Estados Unidos de la mano de los emigrados de Alemania y de Austria.

Compartí ese entusiasmo cuando estudiaba en Harvard, no sólo porque la teoría ofrecía una concepción de la mente que parecía tener gran poder explicativo sino, además, porque evocaba la atmósfera intelectual de la Viena de principios de siglo, clima que yo admiraba y del que me había sentido excluido. En efecto, lo que tanto me complacía del círculo intelectual que rodeaba a Anna Kris y sus padres era la posibilidad de comprender y contemplar de algún modo la vida vienesa de la década de 1930. En el círculo de los Kris se hablaba, por ejemplo, de *Die Neue Frei Presse* (La Nueva Prensa Libre), el periódico más importante de Viena, que, según ellos, no era ni tan novedoso ni tan libre. Recordaban también las efectistas, casi histriónicas conferencias de Karl Kraus, crítico de la cultura y estudioso del lenguaje que yo admiraba mucho. Kraus arremetía contra la hipocresía vienesa, y su gran obra de teatro, *Los últimos días de la humanidad*,* auguraba ya lo que sucedió luego: la Segunda Guerra Mundial y el Holocausto.

* Hay traducción española: Karl Kraus, *Los últimos días de la humanidad*, Barcelona, Tusquets, 1991. [N. de la T.]

Sin embargo, en 1960, cuando comencé mi formación en psiquiatría, mi entusiasmo había amainado. Mi casamiento con Denise, que se dedicaba a la sociología empírica, y mis propias experiencias de investigación –primero en el laboratorio de Harry Grundfest en Columbia y luego en el de Wade Marshall, en el Instituto Nacional de Salud Mental– aplacaron mi fervor. Aunque seguía admirando la rica y matizada concepción de la mente que el psicoanálisis había difundido, durante mi formación clínica me decepcionó lo poco que esa teoría había hecho por adquirir fundamento empírico, por verificar sus ideas. También me decepcionaron muchos de los profesores de Harvard, médicos que habían elegido la orientación psicoanalítica dentro de la psiquiatría por motivos humanistas, como los míos, pero que tenían muy poco interés por la ciencia. Sentía que el psicoanálisis era un retroceso hacia etapas que no eran científicas y que arrastraba por ese camino a toda la psiquiatría.

En las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, bajo la influencia del psicoanálisis, la psiquiatría dejó de ser una disciplina médica experimental estrechamente vinculada con la neurología para transformarse en una especialidad no empírica, cuyo eje de interés era el arte de la psicoterapia. En la década de 1950, la psiquiatría académica olvidó sus raíces en la biología y la medicina experimental y paulatinamente se convirtió en una disciplina terapéutica apoyada en las teorías psicoanalíticas. Como tal, hacía gala de una extraña indiferencia con respecto a las pruebas empíricas o al cerebro como órgano de la actividad mental. Por su parte, durante esos mismos años la medicina dejó de ser un arte terapéutico para transformarse en una ciencia terapéutica fundamentada en un enfoque reduccionista, proveniente al principio de la bioquímica y luego de la biología molecular. Cuando estaba en la Facultad de Medicina, fui testigo de esa evolución y también producto de su influencia. Por consiguiente, me fue imposible pasar por alto la peculiar posición de la psiquiatría en el seno de la medicina.

El psicoanálisis había creado un método novedoso para estudiar la vida mental de los pacientes, que se fundamentaba en la asociación libre y en la interpretación. Freud enseñó a los psiquiatras a escuchar atentamente a los pacientes y a hacerlo de una manera

inédita. Ponia el acento en la sensibilidad ante el significado manifiesto y el latente de lo que el paciente expresaba. También ideó un esquema provisorio para interpretar lo que, en caso contrario, podían parecer manifestaciones inconexas e incoherentes.

Tan novedoso y convincente era ese enfoque que durante muchos años no sólo Freud, sino también otros psicoanalistas inteligentes y creativos, pudieron sostener que las entrevistas entre el paciente y el analista eran el mejor contexto para indagar científicamente la mente, en especial los procesos inconscientes. De hecho, en los primeros años, los psicoanalistas aportaron muchas observaciones útiles y originales que contribuyeron a la comprensión de la mente, limitándose a escuchar atentamente a los pacientes y poniendo a prueba las ideas surgidas del psicoanálisis—como la de la sexualidad infantil— durante la observación del desarrollo normal de los niños. Entre otros aportes originales, podemos citar el descubrimiento de distintos tipos de procesos mentales inconscientes y preconscientes, la complejidad de las motivaciones, la transferencia (desplazamiento de las relaciones pretéritas del paciente sobre su vida presente) y la resistencia (la tendencia inconsciente a oponerse a los esfuerzos del terapeuta para producir cambios en su conducta).

No obstante, sesenta años después de haber dado sus pasos iniciales, el psicoanálisis había agotado ya buena parte de su impulso indagador. En 1960 era evidente, incluso para mí, que muy pocos conocimientos nuevos podían adquirirse observando a pacientes individualmente y escuchándolos con atención. Aunque históricamente el psicoanálisis tuvo aspiraciones científicas—siempre se propuso desarrollar una ciencia empírica de la mente que pudiera verificarse—, rara vez fue científico en sus métodos. A lo largo de los años, no pudo someter sus hipótesis a una experimentación que pudiera reproducirse. De hecho, siempre fue más fructífero para generar ideas que para verificarlas. Como consecuencia, no avanzó al mismo ritmo que otras especialidades de la psicología y la medicina. En lugar de concentrar los esfuerzos en temas que pudieran comprobarse empíricamente, amplió sus miras y abarcó perturbaciones mentales y físicas que excedían su capacidad óptima en cuanto tratamiento.

En un comienzo, el psicoanálisis se utilizó para tratar lo que entonces se denominaban neurosis: las fobias, las obsesiones, la histeria

y la ansiedad. No obstante, con el tiempo se extendió y abarcó casi todas las enfermedades mentales, incluso la esquizofrenia y la depresión. A fines de la década de 1940, influidos tal vez por el éxito obtenido en el tratamiento de soldados que habían sufrido perturbaciones psiquiátricas en el frente, muchos psiquiatras llegaron a creer que las intuiciones del psicoanálisis podían ser útiles para tratar enfermedades mentales que no respondían fácilmente a los fármacos. Pensaban que enfermedades como la hipertensión, el asma, las úlceras gástricas y la colitis ulcerosa eran psicósomáticas, es decir, que se originaban en conflictos inconscientes. Así, alrededor de 1960, para muchos psiquiatras –en especial los que ejercían en las dos costas de los Estados Unidos, la oriental y la occidental– el psicoanálisis se había transformado en el modelo predominante utilizado para comprender todas las enfermedades mentales y algunas físicas.

En la superficie, ese ámbito terapéutico ampliado parecía afianzar el poder explicativo y la agudeza clínica del psicoanálisis, pero, en realidad, debilitaba la eficacia de la psiquiatría y estorbaba el intento de transformarla en una disciplina empírica mancomunada con la biología. En 1894, cuando Freud estudió por primera vez el papel de los procesos mentales inconscientes, también se empeñó en desarrollar una psicología empírica. Intentó elaborar un modelo neural del comportamiento pero, debido a inmadurez de la ciencia del cerebro en ese entonces, abandonó el modelo biológico sustituyéndolo por otro que descansaba en el relato verbal de experiencias subjetivas. En la época en que yo llegué a Harvard para mi formación en psiquiatría, se habían hecho ya algunas incursiones importantes desde la biología para comprender los procesos mentales superiores. Pese a esos avances, cierto número de psicoanalistas adoptaron una posición más radical aun: según ellos, la biología no era aplicable al psicoanálisis.

Esa indiferencia –por no decir desdén– por la biología fue uno de los dos problemas que se me presentaron durante la residencia. El problema más grave era la falta de interés de los psicoanalistas por llevar a cabo estudios objetivos e, incluso, por tener en cuenta el sesgo del investigador. En otras ramas de la medicina se intentaba controlar ese sesgo llevando a cabo experimentos ciegos, en los que el investigador no sabe qué pacientes reciben el tratamiento

estudiado y cuáles no. Por el contrario, los datos que se recopilan en las sesiones psicoanalíticas son casi siempre de índole privada. Se privilegian los comentarios, las asociaciones, los silencios, las posturas, los movimientos y otros comportamientos del paciente. Desde luego, la protección de la intimidad del paciente es fundamental para la confianza que debe ganarse el psicoanalista, y ése, precisamente, es el meollo de la cuestión. En casi todos los casos, el único registro de las sesiones es el relato subjetivo del psicoanalista sobre lo que cree que sucedió. En palabras del psicoanalista e investigador Hartvig Dahl, semejante interpretación no se acepta en calidad de prueba en casi ningún ámbito científico. Sin embargo, a los psicoanalistas no suele preocuparles el hecho de que los relatos sobre las sesiones de terapia sean necesariamente subjetivos.

Cuando inicié la residencia en psiquiatría, sentí que el psicoanálisis podía enriquecerse enormemente uniendo fuerzas con la biología. También pensé que si la biología del siglo xx se veía llamada a responder algunos de los interrogantes más refractarios acerca de la mente humana, las respuestas serían más ricas y significativas si el psicoanálisis hacía su aporte. Creía entonces, y creo con mayor convicción ahora, que la biología puede esbozar los fundamentos físicos de varios procesos mentales que constituyen el corazón mismo del psicoanálisis: a saber, los procesos mentales inconscientes, el determinismo psíquico (el hecho de que ninguna acción o conducta, ningún acto fallido, es totalmente aleatorio ni arbitrario), el papel del inconsciente en la psicopatología (es decir, la vinculación de los sucesos psicológicos en el inconsciente, incluso los que son dispares entre sí) y el efecto terapéutico del propio psicoanálisis. Lo que me seducía por demás en razón de mi interés por la memoria era la posibilidad de que la psicoterapia —que, presumiblemente, obra en parte creando un ámbito en el que la gente aprende a cambiar— produjera modificaciones estructurales en el cerebro y que estuviéramos ya en condiciones de evaluar directamente esas modificaciones.

Afortunadamente, no todos los psicoanalistas pensaban que la investigación empírica carecía de importancia para la disciplina. En los cuarenta años transcurridos desde que terminé mi formación clí-

nica, dos tendencias distintas adquirieron mayor impulso y comienzan ahora a ejercer una influencia significativa sobre el pensamiento psicoanalítico. Una de ellas es el reclamo por una psicoterapia que se fundamente en pruebas empíricas. La otra, y más difícil, es el intento por lograr que el psicoanálisis y la naciente biología de la mente naveguen por un mismo cauce.

Tal vez Aaron Beck, psicoanalista de la Universidad de Pensilvania, sea quien más hizo por promover una psicoterapia fundamentada en pruebas empíricas. Bajo la influencia de la psicología cognitiva moderna, Beck descubrió que el estilo cognitivo predominante en un paciente—su manera de percibir, representar y pensar el mundo—es un elemento crucial en varias perturbaciones, como la depresión, la ansiedad y los estados obsesivo-compulsivos. Poniendo el acento en el estilo cognitivo y en el funcionamiento del yo, Beck continuaba una línea de pensamiento iniciada por Heinz Hartmann, Ernst Kris y Rudolph Lowenstein.

Ese acento en el papel que desempeñan los procesos conscientes de pensamiento en las perturbaciones mentales era totalmente novedoso. Tradicionalmente, el psicoanálisis sostenía que los problemas mentales son producto de conflictos inconscientes. Por ejemplo, a fines de la década de 1950, cuando Beck inició sus investigaciones, se consideraba la depresión como “ira introyectada”. Freud había dicho que los pacientes deprimidos sienten hostilidad e ira contra alguien que aman. Como no pueden tolerar esos sentimientos adversos a una persona que para ellos es importante, necesaria y valiosa, los reprimen y los dirigen inconscientemente contra sí mismos. La ira y el odio dirigidos contra sí mismos son la causa de la baja autoestima y el autodesprecio.

Beck puso a prueba la idea de Freud comparando los sueños de los pacientes depresivos con los de pacientes que no sufrían depresión. Comprobó que los depresivos no demostraban más hostilidad que los otros, sino menos. En el curso de esos estudios, escuchando atentamente a los pacientes descubrió que, en lugar de expresar hostilidad, los deprimidos manifiestan sistemáticamente una actitud negativa en su manera de pensar acerca de la vida. Invariablemente casi, abrigan expectativas altas y poco realistas con respecto a sí mismos, reaccionan con dramatismo ante cualquier decepción, se

menosprecian siempre que pueden y son pesimistas con respecto al futuro. Beck se dio cuenta de que esa manera distorsionada de pensar no es un mero síntoma, un reflejo de conflictos profundos de la psiquis, sino un agente decisivo para el desarrollo y la permanencia de la depresión. Hizo entonces una sugerencia radical: que identificando y abordando las creencias, las ideas y las actitudes negativas se podría ayudar a los pacientes a sustituirlas por creencias positivas y saludables, y que, además, era posible hacerlo independientemente de los factores de personalidad y de los conflictos inconscientes subyacentes.

Para verificar clínicamente su hipótesis, Beck confrontó a los pacientes con pruebas concretas de las experiencias, las acciones y las cosas que habían logrado en su vida y que contradecían, ponían en duda y rectificaban sus opiniones negativas. Comprobó que a menudo mejoraban rápidamente y que también se sentían y actuaban mejor al cabo de unas pocas sesiones. Ese resultado alentador lo incitó a desarrollar un tratamiento psicológico sistemático de corto plazo para la depresión que no gira alrededor de los conflictos inconscientes del paciente, sino de su estilo cognitivo consciente y de su manera distorsionada de pensar.

Con sus colaboradores, inició entonces una serie de ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de esa terapia, comparándola con grupos testigo a los que se administraban placebos y medicamentos antidepressivos. Verificó que, por lo general, la terapia conductista cognitiva era tan eficaz como los medicamentos antidepressivos en los casos de depresión leve y moderada, y que en algunos estudios parecía superior para evitar recaídas. En ensayos clínicos controlados realizados más tarde, la terapia conductista cognitiva se extendió con éxito a los estados de ansiedad, especialmente a los ataques de pánico, el estrés postraumático, las fobias sociales, las alteraciones en la alimentación y los cuadros obsesivo-compulsivos.

Beck prosiguió ideando una forma novedosa de psicoterapia y poniéndola a prueba empíricamente. También construyó escalas e inventarios para evaluar los síntomas y el alcance de la depresión y otras perturbaciones, procedimientos que dieron nuevo rigor científico a la investigación en psicoterapia. Además, redactó con su equipo manuales para indicar cómo tenían que llevarse a cabo los

tratamientos. Así, aportó a la terapia psicoanalítica de la mente una actitud crítica, un afán por los datos empíricos y un deseo concreto de determinar si una terapia funciona o no.

Influidos por el enfoque de Beck, Gerald Klerman y Myrna Weissman idearon una segunda forma científicamente válida de psicoterapia de corto plazo conocida con el nombre de psicoterapia interpersonal. Ese tratamiento se propone modificar las creencias erróneas de los pacientes y la naturaleza de su comunicación en diversos intercambios con otras personas. Como la terapia conductista cognitiva, este segundo tipo de tratamiento resultó eficaz en los ensayos controlados con pacientes que sufrían depresión leve y moderada, y también ha quedado codificada en manuales didácticos. La terapia interpersonal parece especialmente eficaz en situaciones de crisis, como la pérdida de la pareja o de un hijo, mientras que la terapia cognitiva parece más idónea para el tratamiento de perturbaciones crónicas. Análogamente, aunque carente aún de estudios extensivos, Peter Sifneous y Habib Davanloo formalizaron un tercer tipo de tratamiento de corto plazo, la terapia dinámica breve, que apunta a las defensas y la resistencia del paciente. Por su parte, Otto Kernberg ha ideado una psicoterapia cuyo eje es la transferencia.

A diferencia del psicoanálisis clásico, todas estas terapias de plazo corto intentan reunir datos empíricos y utilizarlos para determinar la eficacia del tratamiento. Así, han introducido un cambio sustancial en la manera de llevar adelante las terapias breves (y también las de largo plazo) y han contribuido a desplazar toda la disciplina hacia el terreno de los procesos fundamentados en pruebas empíricas y estudios de resultados.

No obstante, los efectos de largo plazo de las nuevas psicoterapias son inciertos aún. Si bien consiguen resultados concretos desde el punto de vista terapéutico y de la comprensión básica en el curso de cinco a quince sesiones, no siempre la mejoría se mantiene. De hecho, parecería que para obtener una mejoría duradera en algunos pacientes, la terapia debe continuar durante uno o dos años, tal vez porque el mero tratamiento de los síntomas sin abordar los conflictos subyacentes no siempre es eficaz. Más importante aun desde un punto de vista científico es que Beck y la mayoría de los profesionales que proponen una terapéutica fundamentada en prue-

bas empíricas provienen de la tradición psicoanalítica de observación, y no de la tradición biológica de experimentación. Con raras excepciones, los adalides de esta nueva tendencia en la psicoterapia no han recurrido aún a la biología para tratar de comprender los fundamentos que subyacen al comportamiento observado.

Necesitamos un enfoque biológico de la psicoterapia. Hasta no hace mucho tiempo, había pocas maneras convincentes de verificar las ideas psicodinámicas o de evaluar la eficacia de un enfoque terapéutico en comparación con otro. La combinación de una psicoterapia breve eficaz y las imágenes funcionales del cerebro puede ser exactamente lo que faltaba: un método para mostrar la dinámica mental y el funcionamiento del cerebro vivo. De hecho, si los cambios producidos por la psicoterapia se mantienen, es razonable concluir que distintas formas de psicoterapia producen distintos cambios estructurales en el cerebro, como ocurre con otras formas de aprendizaje.

La idea de utilizar imágenes del cerebro para evaluar los resultados de distintas formas de psicoterapia no es un sueño imposible, como lo han demostrado las investigaciones sobre los cuadros obsesivo-compulsivos. Desde hace mucho tiempo se cree que esos cuadros reflejan perturbaciones en los ganglios basales, grupo de estructuras situadas en la profundidad del cerebro que desempeñan un papel crucial en la modulación del comportamiento. Una de esas estructuras, el núcleo caudado, es el destinatario primario de la información proveniente de la corteza y de otras regiones del cerebro. Las imágenes funcionales del cerebro indican que los cuadros obsesivo-compulsivos están vinculados con un incremento del metabolismo en el núcleo caudado. Lewis R. Baxter Jr. y sus colegas de la Universidad de California, Los Ángeles, descubrieron que es posible revertir el cuadro por medio de una psicoterapia conductista cognitiva. También es posible revertirlo farmacológicamente, inhibiendo la recaptación de serotonina. Tanto las drogas como la psicoterapia revierten el incremento de la actividad metabólica en el núcleo caudado.

Por lo general, las imágenes cerebrales de pacientes depresivos muestran un descenso de la actividad en la zona dorsal del córtex

prefrontal y un aumento de actividad en su zona ventral. Una vez más, la psicoterapia y los fármacos consiguen revertir esa anormalidad. Si hubiera sido posible obtener imágenes del cerebro en 1895, cuando Freud escribió su “Proyecto de psicología para neurólogos”, es probable que hubiera orientado el psicoanálisis por otros rumbos, manteniendo la estrecha relación con la biología que esbozó en ese ensayo. En este sentido, la combinación de las imágenes del cerebro con la psicoterapia constituye una investigación descendente [*top-down*] de la mente e implica continuar el programa científico que Freud vislumbró originalmente.

Como hemos visto, hay cuatro formas por lo menos de psicoterapia breve y las imágenes funcionales del cerebro pueden ser un instrumento científico para estudiarlas. Podrían revelarnos, por ejemplo, que todas las psicoterapias eficaces operan mediante los mismos mecanismos anatómicos y moleculares. Otro resultado alternativo y más probable es que demuestren que las psicoterapias logran su cometido a través de distintos mecanismos cerebrales. Con todo, las psicoterapias, como los medicamentos, pueden tener efectos adversos. Hacer ensayos empíricos con ellas podría contribuir a maximizar la eficacia y la seguridad de esos tratamientos, como ocurre con los fármacos. También podría permitirnos predecir el resultado de determinados tipos de psicoterapia y orientar a los pacientes para que emprendan la más conveniente en cada caso.

* * *

El uso conjunto de la psicoterapia breve y las imágenes cerebrales puede ser, por fin, la contribución del psicoanálisis a la nueva ciencia de la mente. No me adelanto a los hechos cuando afirmo esto. En el ámbito de la salud pública, hay una enorme necesidad de terapias eficaces para una diversidad de enfermedades mentales leves y moderadamente graves. Las investigaciones de Ronald Kessler en Harvard indican que casi el 50 por ciento de la población ha tenido algún problema psiquiátrico en uno u otro momento de la vida. En el pasado, muchos recibían tratamientos con drogas. Los fármacos han sido de gran ayuda para la psiquiatría, pero pueden tener efectos colaterales. Además, no son eficaces si se los administra en

ausencia de otro tratamiento. Muchos pacientes responden mejor a un tratamiento combinado de psicoterapia y medicamentos, mientras que un número sorprendente mejora razonablemente sólo con la psicoterapia.

En un libro titulado *An unquiet mind*,* Kay Jamison describe las ventajas de ambos tratamientos, incluso en el caso de enfermedades graves, en su caso particular, el síndrome bipolar.** El tratamiento con litio evitó sus episodios de euforia, le permitió continuar su vida sin internación, le salvó la vida impidiendo que se suicidara y le dio tiempo para seguir una psicoterapia prolongada. Al respecto, dice en su libro:

De manera inefable, la psicoterapia *cura*. Da algún sentido a la confusión, mantiene a raya los pensamientos y los sentimientos aterradores, permite recuperar cierto control y brinda esperanza y la posibilidad de aprender de todo lo que sucede. Las píldoras no pueden devolvernos a la realidad y no lo hacen.

Hay algo que me parece sumamente interesante en lo que dice Jamison: su idea de que la psicoterapia fue una experiencia de aprendizaje que le permitió entretejer las hebras sueltas de su experiencia: la historia de su vida. Desde luego, lo que hace de la vida un todo coherente es la memoria. A medida que la psicoterapia se someta a verificaciones más rigurosas respecto de su eficacia y se realicen más estudios sobre sus efectos, podremos estudiar el funcionamiento de la memoria y la mente. Por ejemplo, podremos analizar diversos estilos de pensamiento y ver cómo afectan nuestra manera de sentir el mundo y nuestra manera de comportarnos en él.

Un enfoque reduccionista del psicoanálisis nos permitirá, además, comprender con mayor profundidad la conducta humana. Los pasos más importantes en este sentido se han dado en el campo

* Trad. esp.: Kay Jamison, *Una mente inquieta*, Barcelona, Tusquets, 1996. [N. de la T.]

** Nos atenemos a la nomenclatura que utiliza el autor (*bipolar disorder*). Autores de otra orientación siguen utilizando la nomenclatura anterior: síndrome maniaco-depresivo. [N. de la T.]

del desarrollo infantil, tema que estimulaba la imaginación de Ernst Kris. La talentosa hija de Freud, Anna, estudió los efectos traumáticos de las familias deshechas durante la Segunda Guerra Mundial y halló pruebas convincentes de la importancia de los lazos entre padres e hijos en situaciones de estrés. Un psicoanalista de Nueva York, René Spitz, estudió también el efecto de las familias deshechas comparando dos grupos de bebés separados de sus respectivas madres. Los bebés de uno de los grupos fueron criados en un orfanato y atendidos por enfermeras, cada una de las cuales se encargaba de siete pequeños; el otro grupo residía en un hogar anexo a una prisión para mujeres, donde los niños estaban en contacto con su madre todos los días durante un breve período. Al terminar el primer año, se comprobó que las competencias intelectuales y motrices de los pequeños del orfanato eran muy inferiores a las de los niños del hogar: los del orfanato eran retraídos y demostraban poca curiosidad y alegría. Esos estudios clásicos se publicaron en *The psychoanalytic study of the child* [Estudio psicoanalítico del niño], obra en varios volúmenes recopilada por las personas que habían hecho las observaciones originales: Anna Freud, Heinz Hartmann y Ernst Kris.

Una investigación paradigmática en lo que respecta al papel del reduccionismo para mejorar nuestra comprensión de los procesos psicológicos fue la de Harry Harlow en la Universidad de Wisconsin, quien amplió los estudios anteriores desarrollando un modelo de la ausencia materna en animales. Descubrió así que si aislaba a monos recién nacidos durante seis meses o un año y luego los ponía nuevamente en contacto con otros monos, los pequeños conservaban la salud física, pero su comportamiento se veía gravemente afectado: se acurrucaban en un rincón de la jaula y se mecían hacia adelante y hacia atrás, como los niños autistas o con perturbaciones graves. No interactuaban con otros monos, no peleaban ni jugaban ni mostraban ningún interés sexual. En cambio, el efecto de un aislamiento similar sobre un animal de más edad era inocuo. Por consiguiente, en los monos, como en los seres humanos, hay un período crítico para el desarrollo social.

Harlow descubrió más tarde que podía revertir en parte el cuadro dándole al monito aislado una madre sustituta, una muñeca

de madera cubierta de tela. Consiguió así que el monito se aferrara a la muñeca, pero eso no bastó para que desarrollara un comportamiento social totalmente normal. Sólo fue posible restaurar el comportamiento social normal cuando, además de la madre sustituta, se le dio al monito aislado la posibilidad de estar en contacto durante varias horas diarias con otro monito normal que pasaba el resto del día en la colonia.

John Bowlby continuó los trabajos de Anna Freud y de Harlow sugiriendo que el indefenso bebé mantiene una íntima relación con quien lo atiende a través de un sistema de respuestas emotivas y comportamentales que denominó “sistema de apego”. Según él, se trata de un sistema innato de índole instintual y motivacional—similar al hambre o a la sed, en buena medida— que organiza los procesos mnémicos del bebé y lo lleva a buscar la proximidad de su madre y la comunicación con ella. Desde un punto de vista evolutivo, el sistema de apego aumenta evidentemente las probabilidades que tiene el bebé de sobrevivir, permitiendo que su inmaduro cerebro utilice de algún modo las funciones maduras del progenitor para organizar sus propios procesos vitales. El mecanismo de apego del bebé se refleja en las respuestas emotivas sensibles del progenitor ante sus señales. Las respuestas parentales sirven para amplificar y reforzar los estados emocionales positivos del bebé y también para atenuar sus estados negativos. Por repetición, esas experiencias se codifican en la memoria procedimental como expectativas que le brindan seguridad.

Todos estos enfoques sobre el desarrollo infantil se estudian en estos momentos en ratones modificados genéticamente a fin de comprender aun mejor la naturaleza de la interacción entre padres e hijos.

En la actualidad, existen otros medios experimentales para analizar las ideas psicoanalíticas acerca de las funciones mentales. Por ejemplo, los procesos mentales procedimentales (implícitos) que se graban en la memoria correspondiente a las aptitudes perceptivas y motoras pueden discriminarse ahora de otros dos tipos de procesos mentales inconscientes: el inconsciente dinámico—que representa nuestros conflictos, impulsos sexuales, pensamientos y acciones reprimidas— y el inconsciente preconscious, que se ocupa de la organización y la planificación y tiene acceso fácil a la conciencia.

En principio, los enfoques biológicos de la teoría psicoanalítica permitirían estudiar los tres tipos de procesos inconscientes. Una manera de hacerlo –que expondré en el próximo capítulo– es comparar las imágenes de la actividad generada en el cerebro por estados perceptuales inconscientes y conscientes a fin de identificar las regiones que intervienen en cada caso. En su mayor parte, los procesos cognitivos se fundamentan en inferencias inconscientes, en procesos que se desenvuelven sin que tengamos conciencia de ellos. Vemos el mundo sin esfuerzo como un todo unificado –en primer plano el paisaje, y en el fondo el horizonte– porque la percepción visual, reunión de los diversos elementos que constituyen la imagen visual, es un proceso del que no tenemos conciencia. Como consecuencia, tal como pensaba Freud, casi todos los especialistas en el cerebro creen que no somos conscientes de la mayoría de los procesos cognitivos, sino solamente de su resultado. Un principio similar parece regir nuestra sensación consciente de libre albedrío.

El hecho de utilizar la biología juntamente con ideas psicoanalíticas insuflará nuevas fuerzas a la psiquiatría dentro de la medicina y logrará que el pensamiento psicoanalítico con fundamento empírico haga su aporte a todas las fuerzas que están dando forma a la nueva ciencia de la mente. La meta es unir el reduccionismo radical, motor de la biología básica, con el empeño humanista por comprender la mente humana, motor de la psiquiatría y el psicoanálisis. Al fin y al cabo, es la misma meta de la ciencia del cerebro: vincular los estudios físicos y biológicos de la naturaleza y sus habitantes con una comprensión de la trama más íntima de la mente y la experiencia humanas.

El psicoanálisis planteó la noción de inconsciente en sus diversas formas. Como tantos otros investigadores de esta disciplina, desde hace mucho me intriga la cuestión fundamental relativa al cerebro: la naturaleza de la conciencia y el modo en que diversos procesos psicológicos inconscientes se relacionan con el pensamiento consciente. Cuando hablé por primera vez con Harry Grundfest acerca de la teoría estructural de la mente esbozada por Freud –el yo, el ello y el superyó– el interrogante que constituía el eje de mis cavilaciones era éste: ¿en qué difieren los procesos conscientes e inconscientes en cuanto a su representación en el cerebro? Sin embargo, no hace mucho que la nueva ciencia de la mente desarrolló las herramientas necesarias para estudiar estas cuestiones en forma experimental.

Para contar con nociones productivas acerca de la conciencia, había que establecer primero una definición operativa de la conciencia en tanto estado de discernimiento perceptual o de atención selectiva en sentido lato. En última instancia, la conciencia humana consiste en percatarse del yo, reparar en el hecho de estar conscientes. Así, el vocablo conciencia no se refiere exclusivamente a nuestra aptitud para experimentar placer o dolor, sino también a la capacidad de prestar atención a esas experiencias y reflexionar sobre ellas, y de hacerlo en el contexto instantáneo de la vida y en el de la historia personal. La atención consciente nos permite sustraernos a las experiencias superfluas y concentrarnos en el acontecimiento crítico que debemos confrontar, sea éste placentero o doloroso, se trate del azul del cielo, de la fría luz septentrional de una

pintura de Vermeer o de la belleza y la serenidad que experimentamos a orillas del mar.

Comprender la conciencia es, sin duda, la empresa más ardua que se le plantea a la ciencia. Es posible apreciar cuán verdadera es esta afirmación estudiando la carrera de Francis Crick, quien fue tal vez el biólogo más inspirado y de mayor influencia de la segunda mitad del siglo xx. Cuando dio sus primeros pasos en la biología, terminada apenas la Segunda Guerra Mundial, se pensaba que la ciencia no estaba en condiciones de responder dos grandes interrogantes; el primero: ¿qué distingue el mundo viviente del que no lo es? El segundo, ¿cuál es la naturaleza biológica de la conciencia? Crick decidió abordar primero la cuestión más sencilla, cómo distinguir la materia inanimada de la viviente, y se puso a investigar la estructura del gen. En 1953, después de dos años de trabajo en colaboración con Jim Watson, hizo un enorme aporte para resolver el misterio. Según palabras de Watson en su libro, *La doble hélice*, “[...] a la hora de comer, Francis se precipitó al Eagle [un bar] para decir a todos cuantos pudieran oírlo que habíamos descubierto del secreto de la vida”.* En el curso de las dos décadas siguientes, Crick contribuyó a desentrañar el código genético, es decir, a averiguar cómo se transcribe el ADN en ARN y cómo se traduce el ARN en una proteína.

En 1976, a la edad de 60 años, Crick se consagró al otro misterio: la índole biológica de la conciencia. Se dedicó a esa cuestión durante el resto de su vida, en colaboración con Christof Koch, joven especializado en neurociencia computacional. Crick puso su inteligencia y su optimismo característicos al servicio de la nueva investigación; es más, consiguió que toda la comunidad científica se interesara por el tema de la conciencia, que hasta entonces había dejado de lado. No obstante, pese a treinta años de esfuerzos ininterrumpidos, sus avances fueron muy modestos. De hecho, algunos científicos y filósofos de la mente continúan viendo la conciencia como algo tan inescrutable que nunca podrá ser explicado en términos físicos. ¿Cómo puede ser que un sistema biológico, una máquina bio-

* Citamos según la edición en castellano: James D. Watson, *La doble hélice*, trad. de Adolfo Martín, Barcelona, Plaza & Janés, 1968, p. 207. [N. de la T.]

lógica, sienta algo?, se preguntan. Peor aun: ¿cómo puede ser que reflexione sobre sí misma?

No son preguntas nuevas. Dentro del pensamiento occidental, ya fueron planteadas en el siglo v a. C. por Hipócrates y por el filósofo Platón, fundador de la Academia de Atenas. Hipócrates fue el primer médico que descartó las supersticiones, fundamentó su pensamiento en observaciones clínicas y sostuvo que todos los procesos mentales emanan del cerebro. Platón rechazaba por su parte las observaciones y los experimentos, y creía que podemos pensar en nosotros mismos y en nuestro cuerpo mortal por una única razón: porque tenemos un alma inmaterial e inmortal. La idea del alma inmortal fue adoptada después por el pensamiento cristiano y desarrollada por Santo Tomás de Aquino en el siglo XIII. Él y otros pensadores religiosos sostenían que el alma –de la que emana la conciencia– no sólo es algo distinto del cuerpo sino que su origen es divino.

En el siglo XVII, René Descartes pensó que los seres humanos tienen una naturaleza dual: poseen un cuerpo cuya sustancia es material y una mente [*mind*]* que participa de la naturaleza espiritual del alma. El alma recibe señales del cuerpo y puede influir sobre sus acciones, pero su sustancia es inmaterial y exclusiva de los seres humanos. El pensamiento de Descartes dio origen a nuevas concepciones, según las cuales acciones como comer y caminar, así como las percepciones sensibles, los apetitos, las pasiones e incluso las formas simples de aprendizaje están mediadas por el cerebro y pueden estudiarse científicamente. No obstante, la mente [*mind*] es sagrada y no es objeto pertinente para la ciencia.

Sorprende un poco que esas ideas del siglo XVII tuvieran aún vigencia en la década de 1980. Por ejemplo, Karl Popper, célebre filósofo de la ciencia nacido en Viena, y John Eccles, neurobiólogo que recibió el Premio Nobel, propugnaron el dualismo durante toda la

* En inglés, Kandel dice “*mind*” que, según el contexto, puede significar “mente” o “espíritu”. Descartes hace una neta distinción entre “cuerpo” y “alma”, pero Kandel parece referirse más bien a aquella célebre declaración “*je suis une chose qui pense*” y a la audaz expresión “sustancia pensante” que Descartes no tuvo reparo en utilizar. Hemos traducido “mente” cuando Kandel dice *mind* y alma cuando dice *soul*. [N. de la T.]

vida. Suscribían la creencia de Tomás de Aquino de que el alma es inmortal e independiente del cerebro. Por su parte, Gilbert Ryle, otro filósofo de la ciencia oriundo de Gran Bretaña, se refería al alma como “el fantasma en el seno de la máquina”.*

Hoy en día, la mayoría de los filósofos de la mente están de acuerdo en que lo que llamamos conciencia proviene del cerebro físico, aunque algunos discrepan con Crick sobre la posibilidad de que sea accesible a la ciencia. Algunos, como Colin McGinn, por ejemplo, creen lisa y llanamente que es imposible estudiar la conciencia porque la arquitectura del cerebro impone limitaciones a la capacidad cognitiva humana. En su opinión, es posible que la mente humana sea simplemente incapaz de abordar ciertos problemas. En el otro extremo del espectro, filósofos como Daniel Dennett ni siquiera reconocen la existencia de tal problema. Con argumentos que son un eco de los del neurólogo John Hughlings Jackson hace un siglo, Dennett sostiene que la conciencia no es una operación distinta de las otras en el cerebro: por el contrario, para él, es el resultado de combinar las aptitudes computacionales de las regiones superiores del cerebro, que se ocupan de las últimas etapas del procesamiento de la información.

Por último, filósofos como John Searle y Thomas Nagel adoptan una posición intermedia y sostienen que la conciencia es un conjunto discreto de procesos biológicos. Si bien esos procesos son accesibles al análisis, hemos avanzado muy poco en el camino de entenderlos porque son muy complejos y representan más que la suma de sus partes. Por consiguiente, para ellos, la conciencia es mucho más compleja que cualquiera de las propiedades cerebrales comprendidas hasta ahora.

Searle y Nagel atribuyen a la conciencia dos características: la unidad y la subjetividad. Cuando hablan de la naturaleza unitaria

* Ryle hablaba del mito del “fantasma en el seno de la máquina” [*the ghost in the machine*] para atacar la concepción cartesiana que, según él, implicaba una confusión de categorías, producto de poner en conjunción elementos de orden diferente. Por otra parte, el vocablo “*ghost*” tiene en inglés diversos matices: además de fantasma, puede significar espectro, espíritu e, incluso, alma.

[N. de la T.]

de la conciencia se refieren al hecho de que las experiencias se nos presentan como un todo unitario: la totalidad de las diversas modalidades sensibles se fusionan en una experiencia única, coherente y consciente. Así, cuando me acerco a un rosal en el jardín botánico de Wave Hill, próximo a mi casa de Riverdale, huelo la exquisita fragancia de los pimpollos al mismo tiempo que veo su hermoso color rojo, y también percibo el rosal contra el fondo del río Hudson y más lejos las escarpadas paredes de los montes Palisade. Más aun, mi percepción no es una totalidad sólo en el momento en que la experimento; continúa siendo una unidad dos semanas más tarde cuando evoco mentalmente ese momento. Pese al hecho de que existen órganos diferentes para el olfato y la visión, y pese a que cada uno de esos sentidos discurre por vías separadas, todo converge en el cerebro de manera tal que mis percepciones forman una unidad.

La índole unitaria de la conciencia plantea un problema difícil, aunque tal vez no insuperable pues es posible desglosarla, descomponerla. En un paciente cuyos dos hemisferios cerebrales se han separado quirúrgicamente, hay dos mentes conscientes, cada una con su percepto unitario.

La segunda característica de la conciencia, la subjetividad, es un obstáculo formidable para la ciencia. El mundo de nuestras sensaciones privadas y exclusivas es mucho más real para cada uno de nosotros que las experiencias de otros. Experimentamos directamente nuestras ideas, nuestros humores y nuestras sensaciones, mientras que sólo podemos apreciar la experiencia de otra persona indirectamente, a través de la observación o de lo que nos cuenta. Por consiguiente, cabe preguntar: ¿acaso tu respuesta al azul que ves y al perfume del jazmín que hueles es idéntica a mi respuesta al azul que veo y al jazmín que huelo?; ¿acaso el significado que tienen para ti esas percepciones es idéntico al significado que tienen para mí las mías?

No se trata aquí de la percepción *per se*. No se trata de saber si cada uno de nosotros ve el mismo matiz de azul o uno muy similar. Eso es muy fácil de determinar tomando registros de células nerviosas individuales en el sistema visual de diferentes sujetos. El cerebro reconstruye nuestra percepción del objeto, pero el objeto

percibido –el color azul o el do central– parece corresponder a las propiedades físicas de cierta longitud de onda de la luz reflejada o a cierta frecuencia de un sonido emitido. Lo que no comprendemos es cómo la actividad eléctrica de las neuronas da origen al sentido que atribuimos a ese color o a ese sonido. El hecho de que la experiencia consciente sea exclusiva de cada individuo plantea la cuestión de si es posible determinar objetivamente cualquier característica de la conciencia que sea común a todos. Siguiendo la misma línea de argumentación, si los sentidos generan en última instancia experiencias totalmente subjetivas, no podemos alcanzar una definición general a partir de la experiencia individual.

Nagel y Searle ilustran esta dificultad para explicar la índole subjetiva de la conciencia en términos físicos de la siguiente manera: supongamos que conseguimos registrar la actividad eléctrica de las neuronas de una región cerebral, cuya importancia para la conciencia conocemos, mientras la persona observada realiza alguna tarea que exige atención consciente. Por ejemplo, supongamos que identificamos las células que se disparan cuando miro y tomo conciencia de la roja imagen de unos pimpollos en un rosal de Wave Hill. Habremos dado así el primer paso hacia el estudio de la conciencia, a saber, habremos encontrado lo que Crick y Koch llamaban el correlato neural de la conciencia para ese único percepto. Para la mayoría de nosotros, se trataría de un gran avance porque identificaría el material concomitante de la percepción consciente. De ahí en adelante, podríamos proseguir los experimentos para determinar si esos diversos correlatos se fusionan en un todo coherente, es decir, se unen al fondo del río Hudson y a la imagen de los montes Palisade. No obstante, para Nagel y Searle éste es sólo el aspecto sencillo del problema de la conciencia. El problema realmente difícil es el segundo misterio, el de la experiencia subjetiva.

¿Cómo se genera mi respuesta a la roja imagen de la rosa, ese sentimiento propio y exclusivo que yo tengo? Daré otro ejemplo: ¿qué fundamentos tenemos para creer que cuando una madre contempla a su hijo el disparo de células localizadas en la región del córtex que se ocupa del reconocimiento facial explica las emociones que siente y su capacidad de evocar el recuerdo de esas emociones y la imagen del niño?

Hasta ahora, ignoramos totalmente cómo el disparo de determinadas neuronas produce el componente subjetivo de la percepción consciente, ni siquiera en el caso más simple. En efecto, según Nagel y Searle, carecemos de una teoría conveniente para explicar cómo un fenómeno objetivo, como las señales eléctricas del cerebro, puede causar una experiencia subjetiva, como el dolor. Como consecuencia, puesto que la ciencia tal como la practicamos entraña una visión reduccionista y analítica de sucesos complejos, mientras que la conciencia es irreductiblemente subjetiva, una teoría semejante está fuera de nuestro alcance por ahora.

Según Nagel, la ciencia no puede abordar la conciencia a menos que modifique radicalmente su metodología mediante un cambio que permita identificar y analizar los elementos de la experiencia subjetiva. Es probable que esos elementos sean componentes fundamentales de la función cerebral, como los átomos y las moléculas son componentes fundamentales de la materia, pero su existencia misma tendría una forma que no podemos ahora siquiera imaginar. Nagel sostiene que el reduccionismo rutinario de la ciencia no es problemático. Por ejemplo, las ciencias biológicas pueden explicar fácilmente cómo surgen las propiedades de un tipo determinado de materia a partir de las propiedades de las moléculas que la componen. Pero la ciencia carece de reglas para explicar cómo surgen las propiedades subjetivas (la conciencia) a partir de propiedades de ciertos objetos (las células nerviosas interconectadas).

Nagel prosigue diciendo que nuestra carencia total de instrumentos para abordar los elementos de la experiencia subjetiva no debe impedirnos descubrir los correlatos neurales de la conciencia y las reglas que vinculan los fenómenos conscientes con los procesos celulares del cerebro. En efecto, sólo acumulando ese tipo de información estaremos en condiciones de pensar la reducción de algo subjetivo en algo físico y objetivo. Sin embargo, para idear una teoría que sustente esa reducción, tendremos que descubrir primero los elementos que constituyen la conciencia subjetiva. Siempre según Nagel, será un descubrimiento de enorme magnitud que exigirá una revolución en la biología y, muy probablemente, una transformación radical del pensamiento científico.

Los objetivos de la mayoría de los especialistas en neurociencia que trabajan actualmente en el tema de la conciencia son mucho más modestos que este grandioso proyecto. No se proponen deliberadamente producir ni prever ninguna revolución en el pensamiento científico. Aunque deben habérselas con la dificultad de definir experimentalmente los fenómenos conscientes, no consideran que esas dificultades excluyan toda investigación experimental guiada por los paradigmas actuales. Creen –y Searle por lo pronto concuerda con ellos– que han avanzado mucho en la comprensión neurobiológica de la percepción y la memoria sin tener que dar cuenta de la experiencia individual. En otras palabras, los especialistas en neurociencia cognitiva han hecho progresos en la comprensión de los fundamentos neurales de la percepción del color azul sin abordar siquiera la cuestión de cómo responde cada uno de nosotros a ese color azul.

Lo que no comprendemos es el problema insoslayable que plantea la conciencia: el misterio de cómo la actividad neural origina la experiencia subjetiva. Crick y Koch sostuvieron que una vez resuelto el problema más sencillo, el de la unidad de la conciencia, podremos manipular experimentalmente los sistemas neurales para resolver el problema más duro.

La unidad de la conciencia es una variante del problema de la integración planteado en primer término con respecto a la percepción visual. Hay algo intrínseco a mi experiencia subjetiva de placer cuando estaba en el jardín botánico de Wave Hill: cómo se integran la imagen y el olor de las rosas con la visión del río Hudson, los montes Palisade y todos los otros componentes de mi percepción. Cada componente de esa experiencia subjetiva está mediado por regiones diferentes del cerebro que pertenecen al sistema visual, el olfatorio y el emocional. La unidad de mi experiencia consciente implica que el proceso integrador debe conectar de alguna manera e integrar todas esas regiones separadas del cerebro.

Para resolver el problema sencillo que plantea la conciencia debemos preguntarnos en primer lugar si la unidad de la conciencia –unidad que se alcanza, según se cree, por obra de sistemas neurales que median la atención selectiva– se localiza en un lugar o en unos

pocos lugares, situación que nos permitiría manipularlos biológicamente. La respuesta no es en absoluto evidente. Gerald Edelman, eminente teórico que se dedica al estudio del cerebro y de la conciencia, sostiene con fundamento que la maquinaria neural que produce la unidad de la conciencia está distribuida probablemente en toda la corteza y en el tálamo. Como consecuencia, dice, es improbable que podamos investigar la conciencia mediante un simple conjunto de correlatos neurales. Crick y Koch, por el contrario, creen que debe haber correlatos neurales directos de esa unidad, que muy probablemente involucran un conjunto específico de neuronas con firmas moleculares o neuroanatómicas específicas. Según ellos, los correlatos neurales sólo entrañan un pequeño conjunto de neuronas que actúan como faros: verdaderas candilejas en el escenario de la atención. La tarea inicial, argumentan, es localizar en el cerebro al pequeño conjunto de neuronas cuya actividad se correlaciona mejor con la unidad de la experiencia consciente y luego determinar los circuitos neurales a los que pertenecen.

¿Cómo hacer para hallar esa pequeña población de neuronas que podrían mediar la unidad de la conciencia? ¿Qué criterios deben satisfacer? En el último artículo firmado por Crick y Koch (que Crick corregía mientras lo trasladaban al hospital, pocas horas antes de morir, el 28 de julio de 2004), sugirieron que el lugar mediador de la unidad de la experiencia es el claustro o antemuro, capa delgada de sustancia gris ubicada por debajo del córtex. Se sabe muy poco acerca del claustro, salvo que tiene conexiones e intercambia información con casi todas las regiones sensoriales y motoras del córtex, y con la amígdala, estructura que desempeña un importante papel en las emociones. Crick y Koch comparan al claustro con un director de orquesta y, de hecho, sus conexiones neuroanatómicas justifican esa comparación, pues el claustro puede unir y coordinar las diversas regiones cerebrales que serían necesarias para la unidad de la conciencia.

La idea que obsesionaba a Crick hacia el final de su vida —que, con respecto a la atención, el claustro era una especie de reflector, un sitio que integraba los diversos componentes de cualquier percepto— fue la última de una serie de importantes hipótesis que formuló. Los extraordinarios aportes de Crick a la biología (la doble

estructura helicoidal del ADN, la naturaleza del código genético, el descubrimiento del ARN mensajero y de los mecanismos que traducen el ARN mensajero en la secuencia de aminoácidos de una proteína, así como la posterior legitimación del enfoque biológico de la conciencia) lo sitúan entre los más grandes pensadores de todas las épocas, junto a Copérnico, Newton, Darwin y Einstein. Con todo, esa intensa dedicación a la ciencia durante toda la vida, así como su preocupación por la índole de la mente, son algo que comparten muchos otros científicos, y su última obsesión simboliza a la ciencia misma en sus mejores momentos. El psicólogo cognitivista Vilayanur Ramachandran, amigo y colega de Crick, describe en estos términos la obsesión de Crick con el claustro en sus últimas semanas de vida:

Tres semanas antes de su muerte, le hice una visita en su casa de La Jolla. Tenía entonces 88 años y padecía un cáncer terminal, sufría dolores y los efectos de la quimioterapia; sin embargo, era evidente que había estado trabajando sin descanso en su último proyecto. El inmenso escritorio —ocupaba casi la mitad de la habitación— estaba cubierto de artículos, correspondencia, sobres, números recientes de *Nature*, una computadora portátil (pese a que no le gustaban las computadoras) y libros de neuroanatomía recientemente publicados. Durante las dos horas que estuve allí, no se hizo mención alguna de su enfermedad. Estaba sumamente interesado en una diminuta estructura que se llama claustro, olvidada en gran medida, según decía, por los que llevan la voz cantante en la ciencia. Cuando ya me iba, me dijo: “Rama, creo que el secreto de la conciencia está en el claustro, ¿usted qué piensa? ¿Qué otra razón hay para que esa diminuta estructura esté conectada con tantas regiones del cerebro?”. Y me hizo un guiño malicioso de complicidad. Fue la última vez que lo vi.

Como se sabe tan poco sobre el claustro, siguió diciendo Crick, quería crear un instituto dedicado al estudio de sus funciones. En particular, quería averiguar si el claustro se activa cuando la percepción inconsciente, subliminal, de un estímulo proveniente de los órganos sensoriales se transforma en un percepto consciente.

Un ejemplo de estos temas que intrigaban a Crick y Koch es la competencia entre los dos ojos en la visión: se presentan simultáneamente a una persona dos imágenes diferentes –por ejemplo, bandas verticales y horizontales– de modo que cada ojo vea sólo una de las dos imágenes. Puede suceder que la persona combine las dos imágenes y declare que ve un dibujo a cuadros, pero lo habitual es que vea primero una imagen y luego la otra, de suerte que las bandas verticales y horizontales se alternan espontáneamente en su visión.

Recurriendo a imágenes obtenidas por resonancia magnética, Eric Lumer y sus colaboradores del University College de Londres consiguieron determinar que en estos casos se activan regiones frontales y parietales del córtex cuando la atención del sujeto estudiado alterna entre una imagen y la otra. Esas dos regiones desempeñan un papel especial en el proceso de concentrar la atención sobre objetos espaciales. Por otra parte, la región prefrontal y la parietal posterior del córtex parecen delegar la decisión sobre qué imagen debe privilegiarse en el sistema visual, que entonces lleva la percepción a la conciencia. En efecto, la gente que tiene lesiones en la corteza prefrontal suele tener dificultades para pasar de una imagen a otra en situaciones similares. Crick y Koch podrían argumentar que el clausuro convoca la acción de las regiones frontal y parietal del córtex, alterna la atención entre un ojo y otro y unifica la imagen presentada a la conciencia por cada ojo.

Como es evidente después de exponer todas estas argumentaciones, la conciencia sigue siendo un problema de proporciones. No obstante, las investigaciones de Edelman y las de Crick y Koch nos han legado dos teorías específicas y verificables que merecen ser estudiadas.

Dado mi interés en el psicoanálisis, quise indagar más profundamente el paradigma de Crick-Koch, que implica la comparación de la percepción consciente y la inconsciente de un mismo estímulo: me proponía determinar cómo se reviste de emoción la percepción visual. A diferencia de la percepción visual simple, la que tiene una carga emotiva suele diferir entre individuos distintos. Surge así otro interrogante: ¿cómo y dónde se procesan las percepciones emocionales inconscientes?

Junto con Amit Etkin, audaz y creativo médico que estaba haciendo su doctorado, y contando con la colaboración de Joy Hirsch —especialista en imágenes cerebrales de Columbia—, emprendimos un estudio en el que indujimos percepciones conscientes e inconscientes de estímulos emocionales. Nuestro enfoque reproducía en el ámbito emocional lo que Crick y Koch habían hecho en el cognitivo. Analizamos cuál es la respuesta consciente e inconsciente de individuos normales cuando se les presentan imágenes de personas con una expresión totalmente neutra o con una expresión de temor. Nos facilitó las imágenes Peter Ekman, de la Universidad de California, San Francisco.

Ekman catalogó más de 100.000 expresiones faciales humanas y mostró, como lo había hecho Charles Darwin antes que él, que, independientemente del sexo o de la cultura, las percepciones conscientes de siete expresiones faciales —felicidad, temor, repugnancia, desprecio, enojo, sorpresa y tristeza— tienen prácticamente el mismo significado para todos (figura 28.1). Por consiguiente, pensamos que los rostros que expresaban temor debían suscitar una respuesta similar en los jóvenes y saludables voluntarios de posgrado que participaban del estudio, ya fuera que percibieran el estímulo en forma consciente o en forma inconsciente. Generamos una percepción consciente



Figura 28.1. Las siete expresiones faciales universales de Ekman.

de temor presentando los rostros que expresaban miedo durante un período prolongado, de modo que los sujetos tuvieran tiempo para reflexionar sobre lo que veían. La percepción inconsciente se generó presentando los mismos rostros tan rápidamente que los voluntarios no tenían tiempo para declarar qué tipo de expresión habían visto. De hecho, ¡ni siquiera estaban seguros de haber visto una cara!

Puesto que incluso las personas normales difieren en su sensibilidad ante la amenaza, repartimos entre los voluntarios un cuestionario para estimar la ansiedad de fondo. A diferencia de la ansiedad momentánea que la mayoría de la gente siente frente a una situación nueva, la ansiedad de fondo refleja un rasgo duradero.

No nos sorprendió comprobar que frente a los rostros que expresaban temor se producía en los voluntarios una actividad destacada en la amígdala, estructura profunda del cerebro que media el temor. Lo sorprendente fue hallar que los estímulos conscientes y los inconscientes afectaban regiones distintas de la amígdala y que lo hacían con intensidad variable, que dependía de la ansiedad de fondo.

La percepción inconsciente activaba el núcleo basolateral. Como en los ratones, en los seres humanos esta zona de la amígdala recibe la mayor parte de la información que ingresa y constituye el medio primario de comunicación de la amígdala con la corteza. La activación del núcleo basolateral cuando había percepción inconsciente de rostros que expresaban temor era directamente proporcional a la ansiedad de fondo del voluntario: cuanto mayor era la ansiedad de fondo, tanto más intensa era la respuesta. No se registraba respuesta alguna en los sujetos con baja ansiedad de fondo. Por el contrario, la percepción consciente de las mismas caras activaba la región dorsal de la amígdala, donde está el núcleo central, y era independiente de la ansiedad de fondo. El núcleo central de la amígdala envía información a regiones del cerebro que forman parte del sistema nervioso autónomo, que interviene en las respuestas de excitación y defensa. En suma, las amenazas percibidas en forma inconsciente afectan desproporcionadamente a la gente que tiene una gran ansiedad de fondo, mientras que las mismas amenazas percibidas en forma consciente suscitan una respuesta de “lucha o huida” en todos los voluntarios.

También descubrimos que la percepción consciente e inconsciente de rostros que expresan temor activa redes neurales diferentes fuera

de la amígdala. Una vez más, las redes activadas por las percepciones inconscientes sólo se detectaron en los voluntarios ansiosos. Para nuestra sorpresa, incluso la percepción inconsciente suscita actividad en regiones de la corteza cerebral.

Así, el hecho de contemplar estímulos que atemorizan activa dos sistemas cerebrales diferentes: uno que implica atención consciente, presumiblemente descendente, y otro ascendente, que implica atención inconsciente o un estado de alerta, como ocurre con las señales que indican prominencia de algo en el caso de la memoria explícita e implícita en *Aplysia* y en los ratones.

Eran resultados fascinantes. En primer lugar, demostraban que en el ámbito de las emociones, como en el de la percepción, se puede percibir un estímulo en forma consciente o inconsciente. También confirmaban la idea de Crick y Koch de que en la percepción, el reconocimiento consciente e inconsciente de un estímulo está correlacionado con distintas regiones del cerebro. En segundo lugar, los estudios confirmaban biológicamente la importancia de la idea psicoanalítica sobre las emociones inconscientes. Sugerían, además, que los efectos de la ansiedad ejercen una influencia más dramática en el cerebro cuando el estímulo queda a cargo de la imaginación, en lugar de ser percibido conscientemente. Una vez que los sujetos de estudio confrontan en forma consciente la imagen del rostro que expresa temor, incluso los más ansiosos pueden evaluar con precisión si realmente representa una amenaza.

Un siglo después de que Freud postulara que las perturbaciones psicopatológicas son producto de conflictos inconscientes que pueden controlarse si la fuente del conflicto se afronta en forma consciente, las imágenes del cerebro obtenidas en nuestras investigaciones sugieren que en esos procesos conflictivos puede haber una mediación cerebral. Más aun, el descubrimiento de una correlación entre la ansiedad de fondo de los voluntarios y sus procesos neurales inconscientes confirma biológicamente la idea freudiana de que los procesos mentales inconscientes forman parte del sistema cerebral de procesamiento de la información. Si bien las ideas de Freud tienen más de un siglo, nunca antes se habían utilizado imágenes cerebrales para explicar cómo las diferencias observadas en el comportamiento y en las interpretaciones del mundo provienen de dife-

rencias en cómo se procesan inconscientemente las emociones. Descubrir que la percepción inconsciente del temor activa el núcleo basolateral de la amígdala en proporción directa a la ansiedad de fondo del sujeto estudiado proporciona un indicio biológico para diagnosticar los estados de ansiedad y evaluar la eficacia de diversas drogas y formas de psicoterapia.

Al detectar una correlación entre la actividad de un circuito neural y la percepción consciente e inconsciente de una amenaza, hemos comenzado a bosquejar el correlato neural de una emoción: el temor. Esa descripción podría aportar una explicación científica del temor percibido conscientemente y podría ser un indicio de cómo los sucesos neurales originan un suceso mental que ingresa en la conciencia. Así, cincuenta años después de mi alejamiento del psicoanálisis para dedicarme a la biología de la mente, esa nueva ciencia se apresta ya a abordar algunos temas fundamentales del psicoanálisis y la conciencia.

Uno de ellos es la naturaleza del libre albedrío. Dado el descubrimiento de Freud sobre el determinismo psíquico —el hecho de que buena parte de nuestra vida cognitiva y afectiva es inconsciente—, ¿qué es lo que queda para las opciones individuales, para la libertad de acción?

En 1983, Benjamin Libet, de la Universidad de California, San Francisco, llevó a cabo una serie de experimentos sobre este tema. Su punto de partida fue un descubrimiento del científico alemán Hans Kornhuber. En su investigación, Kornhuber pedía a un grupo de voluntarios que movieran el dedo índice de la mano derecha. Medía luego ese movimiento voluntario con un medidor de tensión y registraba al mismo tiempo la actividad eléctrica del cerebro mediante un electrodo colocado en el cráneo. Después de cientos de ensayos, Kornhuber comprobó que, invariablemente, cada movimiento era precedido por una diminuta irregularidad en el registro eléctrico cerebral, una suerte de chispa de libre albedrío. Bautizó a ese potencial del cerebro como “potencial de disposición” y verificó que se producía un segundo antes del movimiento voluntario.

Libet partió del descubrimiento de Kornhuber e ideó otro en el que solicitaba a un grupo de voluntarios que levantaran un dedo siempre que sintieran el impulso de hacerlo. Colocó un electrodo

en el cráneo de un voluntario y confirmó la existencia del potencial de disposición un segundo antes de que la persona levantara el dedo. Después, comparó el tiempo que le llevaba a esa persona decidir el movimiento con el tiempo del potencial de disposición. Para su sorpresa, descubrió que el potencial de disposición ¡no aparecía después de que la persona sentía el impulso de levantar el dedo, sino 200 milisegundos antes! Así, limitándose a observar la actividad eléctrica del cerebro, Libet podía predecir lo que una persona haría antes de que la persona misma se diera cuenta de lo que había decidido.

A raíz de estos descubrimientos, los filósofos de la mente se han formulado otros interrogantes. Si la opción está determinada en el cerebro antes de que decidamos actuar, ¿dónde está el libre albedrío? ¿Acaso nuestra sensación de que hacemos los movimientos voluntariamente es sólo una ilusión, una racionalización de lo que ha sucedido posterior al hecho? ¿Acaso la elección se hace libremente, pero en forma inconsciente? De ser así, tanto en la acción como en la percepción, la elección puede reflejar la importancia de las inferencias inconscientes. Libet supone que el proceso que inicia una acción voluntaria ocurre en una región inconsciente del cerebro pero que, justo antes de que la acción se lleve a cabo, se convoca a la conciencia para que apruebe o veto la acción. En los 200 milisegundos anteriores al movimiento de levantar el dedo, la conciencia determina si el movimiento ha de efectuarse o no.

Cualesquiera sean las razones de la demora entre la decisión y la conciencia de ella, los descubrimientos de Libet plantean también una cuestión de orden moral: ¿cómo se puede hacer responsable a alguien de decisiones que se toman sin intervención de la conciencia? Los psicólogos Richard Gregory y Vilayanur Ramachandran han trazado límites estrictos para semejante argumento. Dicen que “nuestra mente consciente puede carecer de libre albedrío, pero tiene sin duda la capacidad de vetar”. Michael Gazzaniga, uno de los adelantados en el desarrollo de la neurociencia cognitiva y miembro del Consejo Estadounidense de Bioética, agregó algo más a ese comentario: “El cerebro es automático, pero la persona es libre”. De la observación de unos pocos circuitos neurales del cerebro no es posible inferir la suma total de la actividad neural.

Seis

El auténtico amante de Viena
vive de recuerdos prestados.
Con una punzada agri dulce de nostalgia,
recuerda cosas que nunca vio [...]
la Viena que nunca existió es la ciudad
más espléndida de todos los tiempos.
Orson Welles, "Viena 1968"

Rumbo a Viena vía Estocolmo

El 9 de octubre de 2000, *Yom Kippur*, me despertó la campanilla del teléfono a las 5:15 de la madrugada. El teléfono está en la mesa de luz de Denise, de modo que atendió ella y me dio un golpecito en las costillas:

—Eric, llaman de Estocolmo. Debe de ser para ti. ¡Para mí no es!

Llamaba Hans Jörnvall, secretario general de la Fundación Nobel. Escuché serenamente mientras me comunicaba que había ganado el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por mis investigaciones sobre la transmisión de señales en el sistema nervioso y que lo compartiría con Arvid Carlsson y un amigo de toda la vida, Paul Greengard. La conversación me pareció irreal.

Las deliberaciones de Estocolmo deben ser uno de los secretos mejor guardados del mundo. Prácticamente nunca hay filtraciones y es casi imposible saber quién obtendrá el premio cada año. No obstante, muy pocos de los galardonados se sorprenden totalmente ante la idea de ganarlo. La mayoría de los candidatos sospechan que han sido propuestos porque los colegas comentan esa posibilidad. Además, el Instituto Karolinska organiza simposios periódicos para que viajen a Estocolmo los biólogos más eminentes y yo acababa de asistir a uno de ellos semanas antes. Así y todo, no esperaba esa llamada. Muchos candidatos eminentes y dignos de recibir el premio nunca lo obtienen y no creía probable que me eligieran.

En ese estado de desconcierto, no supe qué decir, excepto agradecer. Jörnvall me pidió que no hiciera llamadas telefónicas hasta las 6:00 de la mañana, momento en que la noticia sería anunciada a la prensa. Después de esa hora, podía llamar a quien quisiera.

Denise empezó a preocuparse: me había quedado en silencio con el teléfono pegado al oído durante un tiempo que parecía interminable. No estaba acostumbrada a semejante laconismo por mi parte y temió que las noticias me hubieran causado una crisis emocional, me hubieran abrumado. Cuando por fin dejé el teléfono y le conté lo que me habían dicho, se sintió doblemente conmovida: complacida por saber que había ganado el Premio Nobel y aliviada porque estaba vivo y sano. Entonces, me dijo: —Es tan temprano... ¿Por qué no intentas dormir algo más?

—¿Estás bromeando? ¿Cómo voy a hacer para dormir?

Esperé pacientemente la media hora de veda y luego me puse a llamar a todo el mundo. Llamé a mis hijos, Paul y Minouche, a quien desperté en medio de la noche porque vivía en la costa oeste de los Estados Unidos. Luego llamé a Paul Greengard para felicitarlo y celebrar nuestra buena suerte compartida. Llamé a mis amigos de Columbia, no sólo para compartir la noticia con ellos sino para prepararlos para la conferencia de prensa que probablemente tendría que dar por la tarde. Se me hizo evidente que, aunque fuera *Yom Kippur*, Día del Perdón, la festividad más solemne de todo el calendario judío, tendría que dar la conferencia de prensa.

Antes de terminar con las llamadas, sonó el timbre y, entre asombrado y complacido, vi que nuestros vecinos de Riverdale, Tom Jessell, su mujer —Jane Dodd— y sus tres hijas estaban en la puerta con una botella de vino. Aunque era demasiado temprano para descorchar el vino, les di la bienvenida más sincera porque eran un testimonio de realidad en medio del mareo que me causaba el país de las maravillas del Nobel. Denise propuso que nos sentáramos todos a tomar el desayuno y así lo hicimos, pese a que el teléfono sonaba sin pausa.

Todo el mundo telefoneaba: la radio, la televisión, los periódicos, los amigos. Me llamaron la atención las llamadas de Viena porque se comunicaban conmigo para expresarme la satisfacción de Austria al saber que había otro vienés ganador del Premio Nobel. Tuve que recordarles que era un Premio Nobel de los Estados Unidos. Por fin, recibí una llamada de la oficina de prensa de Columbia para pedirme que participara de la conferencia de prensa que tendría lugar en el Auditorio de ex alumnos a las 13:30.

Camino a Columbia, me detuve un momento en la sinagoga para cumplir con el Día del Perdón y para celebrar, y luego me dirigí al laboratorio, donde me recibieron exultantes. Me sentí abrumado. Les dije a todos que les agradecía el esfuerzo realizado y que sentía que ellos también compartían en gran medida el premio.

Asistieron a la conferencia de prensa muchos miembros del cuerpo docente, que gentilmente me saludaron de pie con una ovación. También estaban presentes los académicos más ilustres de la universidad. David Hirsh, a la sazón decano de la Facultad de Medicina, me presentó brevemente a la prensa y dije algunas palabras para expresar mi agradecimiento a la universidad y a mi familia. Después expliqué muy sucintamente la índole de mis investigaciones. Durante siete días, llegaron más de mil mensajes electrónicos, cartas y llamadas telefónicas. Supe de gente que no había visto en varias décadas; las muchachas que habían salido conmigo en la escuela secundaria descubrieron de nuevo que era una persona interesante. En medio de tanto ajetreo, resultó muy oportuno un compromiso adquirido con anterioridad. Meses atrás, había accedido a dictar el 17 de octubre una conferencia en Italia en honor de Massimiliano Aloisi, venerado profesor de la Universidad de Padua. Parecía una oportunidad sin igual para huir de semejante alboroto. Padua es encantadora y el viaje nos permitió visitar la capilla de Scrovegni, que tiene algunos frescos magníficos de Giotto. Había arreglado las cosas para combinar la visita a Padua con una conferencia plenaria en la Universidad de Turín, donde habría de recibir un título *honoris causa*.

En Padua y en Venecia, donde estuvimos poco tiempo, buscamos vestidos que Denise pudiera usar en las ceremonias de Estocolmo. Conseguimos por fin lo adecuado en Turín, cuando le dijeron a Denise que visitara a la modista Adrianne Pastrone. Denise quedó encantada con sus modelos y compró varios vestidos. Además de mi profundo amor por ella, sentía una enorme gratitud con Denise, por el apoyo que había brindado a mi trabajo a lo largo de nuestra vida en común. Ella llevó adelante una magnífica carrera en epidemiología en Columbia, pero no puedo dejar de pensar que comprometió su trabajo e incluso su tiempo libre usando toda su capacidad sobrante para acompañar mi obsesión con la ciencia.

El 29 de noviembre, poco antes de nuestra partida para Estocolmo, el embajador sueco ante los Estados Unidos invitó a Washington a los siete laureados del país a para que se conocieran y conocieran a sus respectivos cónyuges. La visita comprendió una recepción en el Salón Oval en la que el presidente Clinton, que ofició de anfitrión, llenó todo el ámbito con su presencia, habló de macroeconomía con los laureados en el tema y posó gentilmente con Denise y conmigo y con cada uno de los galardonados para que nos tomaran fotos con él. Estaba a punto de dejar la presidencia y habló con cariño de su labor; también dijo que había adquirido tal habilidad para ubicar a sus invitados para las fotos que podría poner un negocio con el fotógrafo de la Casa Blanca. Después de la visita al presidente, hubo una cena en la embajada sueca en la que tuvimos oportunidad de charlar con los otros galardonados.

El Premio Nobel debe su existencia a la extraordinaria previsión de una persona, Alfred Nobel. Nacido en Estocolmo en 1833, Nobel se fue de su país cuando tenía 9 años y sólo regresó por períodos muy cortos. Hablaba sueco, alemán, inglés, francés, ruso e italiano con fluidez pero no tenía en verdad una patria. Brillante inventor, Nobel obtuvo más de trescientas patentes y mantuvo un profundo interés por la ciencia a lo largo de toda su vida.

Hizo su fortuna con la invención de la dinamita. En 1866, descubrió que la nitroglicerina líquida adquiere estabilidad cuando la absorbe un tipo de tierra con gran contenido de silicio llamada *kieselguhr*. Una vez absorbida, se podían hacer barras con ella y usarlas sin peligro, pues de esta manera era necesario un detonador para hacerla estallar. Las barras de dinamita allanaron el camino para la explotación minera y la inaudita expansión de las obras públicas en el siglo XIX. A partir de entonces, la construcción de ferrocarriles, canales (entre ellos el Canal de Suez), puertos, caminos y puentes fue relativamente fácil, en gran medida por el poder de la dinamita para eliminar grandes masas de tierra.

Nobel no se casó y al morir, el 10 de diciembre de 1896, dejó una fortuna de 31 millones de coronas suecas, equivalente entonces a 9 millones de dólares, suma enorme en esa época. Su testamento dice lo siguiente: “La totalidad de mi patrimonio realizable restante deberá

[...] constituir un fondo, cuyos intereses se distribuirán anualmente en forma de premios otorgados a quienes hubieran beneficiado en mayor medida a la humanidad durante el año anterior”. A continuación, Nobel hizo una lista de las cinco disciplinas por las cuales se concederían premios: física, química, fisiología o medicina, literatura y un último premio para “la persona que hubiera hecho lo mejor por la fraternidad entre las naciones”, el Premio Nobel de la Paz.

Pese a su extraordinaria clarividencia y precisión, el testamento suscitó problemas que no se resolvieron sino varios años después. En primer lugar, había varios interesados en tomar posesión de la herencia: los parientes de Nobel, algunas academias suecas, el gobierno sueco y, más importante que ninguno de ellos, el gobierno francés. Los franceses argüían que Nobel había constituido domicilio legal en Francia. Casi no visitó Suecia desde los 9 años, nunca pagó allí sus impuestos (a menudo el pago de impuestos en un país sirve como prueba de ciudadanía) y vivió en Francia durante treinta años aproximadamente. Sin embargo, Nobel jamás solicitó la ciudadanía francesa.

Ragnar Sohlman, asistente administrativo de Nobel y su albacea testamentario (que después habría de ser un eficaz director ejecutivo de la Fundación Nobel, con gran visión de futuro) sumó sus fuerzas a las del gobierno sueco para demostrar que Nobel era sueco. Argumentaron que, puesto que Nobel había escrito su testamento en sueco, había nombrado un albacea de esa nacionalidad y designado a diversas academias suecas para que llevaran a cabo sus disposiciones, para todos los fines jurídicos debía ser considerado de nacionalidad sueca. En 1897, el gobierno sueco ordenó formalmente al fiscal general de ese país que conservara el testamento bajo su jurisdicción.

Se resolvió así sólo una parte del problema: en las academias suecas aún había vacilaciones. Advertieron que para otorgar los premios tendrían que hallar personas idóneas para proponer candidatos, traductores, consultores y evaluadores, pero que Nobel no había previsto esos gastos. Por fin, Sohlman apoyó un proyecto de ley según el cual cada comité recibiría una parte del valor del premio en calidad de honorarios y gastos para sus miembros y consultores. La remuneración para los miembros del comité equivalía a un tercio de las remuneraciones anuales de un profesor.

Los primeros premios Nobel se otorgaron el 10 de diciembre de 1901, quinto aniversario de la muerte del donante. Debido a que Sohlman había invertido con habilidad el patrimonio de Nobel, el legado ascendía ya a 3.900 millones de coronas suecas, es decir, algo menos de 1.000 millones de dólares. La suma otorgada a cada premiado fue de 9 millones de coronas suecas. Los premios de ciencia y literatura se entregaron en una ceremonia realizada en Estocolmo que se ha repetido desde entonces todos los años, excepto durante la Primera y la Segunda Guerra Mundial.

El 2 de diciembre, cuando llegamos con Denise al mostrador de Scandinavian Airlines, nos trataron a cuerpo de rey, actitud que continuó en Estocolmo. Allí, nos recibió el profesor Jörnvall y nos asignaron un chofer y una limusina para toda nuestra estadía. Irene Katzman, funcionaria del Ministerio de Relaciones Exteriores sueco, actuó como coordinadora administrativa. En el Grand Hotel, el más importante de Estocolmo, nos dieron una hermosa suite con vista al puerto. La primera noche cenamos con Irene, su esposo y sus hijos. Al día siguiente y a pedido nuestro Irene organizó una recorrida privada al Museo Judío, en el que se explica lo que hizo la comunidad judía de Suecia para salvar a una cantidad significativa de judíos daneses durante la ocupación de Dinamarca.

Hubo una sucesión de actividades, cada una con su particular encanto. El 7 de diciembre, Arvid Carlsson, Paul Greengard y yo ofrecimos una conferencia de prensa. A la noche, cenamos con el comité Nobel de Fisiología o Medicina, es decir, con la gente que nos había elegido. Nos dijeron entonces que probablemente nos conocieran tan bien como nuestros cónyuges, porque se habían dedicado a estudiar pormenorizadamente nuestra vida durante más de una década.

Mis hijos también viajaron a Estocolmo: Minouche y su marido, Rick Sheinfeld; Paul y su esposa, Emily, además de mis nietas mayores –las hijas de Emily y Paul–, Allison, que entonces tenía 8 años, y Libby, de 5. (Minouche estaba embarazada de Maya en esa época y su hijo mayor, Izzy, de 2 años, se quedó en los Estados Unidos con los padres de Rick.)

Habíamos invitado también a los principales colegas de Columbia: Jimmy y Cathy Schwartz, Steve Siegelbaum y Amy Bedik, Richard

Axel, Tom Jessell y Jane Dodd, John Koester y Kathy Hilten. Todos ellos eran viejos amigos a quienes debía mucho. Ruth y Gerry Fischbach hacían de puente entre los dos grupos. Ruth es prima segunda de Denise y directora del Centro de Bioética de Columbia. Gerry es un destacado especialista en neurociencia y uno de los científicos más eminentes de los Estados Unidos. Poco antes de nuestro viaje, le habían ofrecido el cargo de decano de la Facultad de Medicina y Cirugía y la vicepresidencia de Columbia para la rama de ciencias de la salud. Cuando llegó a Estocolmo, ya había aceptado el cargo y era mi nuevo jefe.

Era una ocasión tan excepcional que no podíamos dejarla pasar. Una noche, dimos una comida en un bello salón privado del Grand Hotel para todos los amigos y parientes que habíamos invitado a Estocolmo. Queríamos agradecerles que hubieran ido a festejar con nosotros. Además, queríamos celebrar el nombramiento de Gerry como decano y vicepresidente de Columbia. Fue una velada de pura alegría (figura 29.1).



Figura 29.1. Mi familia en Estocolmo. De pie, de izquierda a derecha: Alex y Annie Bystryn (sobrino y sobrina), Jean-Claude Bystryn (su padre, hermano de Denise), Ruth y Gerry Fischbach (Ruth es prima de Denise) y Marcia Bystryn (esposa de Jean-Claude). Sentados, de izquierda a derecha: Libby, Emily y Paul Kandel, Denise, yo, Minouche y su esposo Rick; Allison. (Colección privada de Eric Kandel.)

El 8 de diciembre por la tarde, Arvid, Paul y yo pronunciamos nuestras respectivas conferencias en el Instituto Karolinska ante el cuerpo docente y los alumnos, invitados y amigos. Hablé de mis investigaciones y al presentar a *Aplysia* no pude menos que decir que no sólo era un animal hermoso sino también muy talentoso. Entonces proyecté en la pantalla una imagen espléndida que me había enviado Jack Byrne, uno de mis primeros discípulos graduados, en la que aparecía un soberbio ejemplar de *Aplysia* con la medalla del Premio Nobel colgada del cuello (figura 29.2). El público estalló en carcajadas.

Cada año, el sábado más próximo a la cena ceremonial del premio, la comunidad judía de Estocolmo –que tiene siete mil miembros y sigue creciendo– invita a los laureados de origen judío a la Gran Sinagoga de la ciudad para que reciban personalmente la bendición del rabino y un obsequio simbólico. El 9 de diciembre fui a la sinagoga con un respetable séquito de amigos y parientes. Durante el servicio, me pidieron que hiciera un breve comentario y me entregaron una hermosa réplica de la sinagoga realizada en vidrio; Denise recibió una rosa roja de mano de una mujer de la congregación que también había estado escondida en Francia durante la guerra.



Figura 29.2. Ejemplar de *Aplysia* con la medalla del Premio Nobel. (Cortesía de Jack Byrne.)

Al día siguiente, 10 de diciembre, recibimos el Premio Nobel de manos del rey Carl Gustaf XVI. La ceremonia que se lleva a cabo en el Salón de Conciertos de Estocolmo fue el acontecimiento más memorable de todos. Al cabo de cien años, cada detalle está cuidado hasta la perfección. En conmemoración de la muerte de Alfred Nobel, el salón estaba decorado con flores enviadas desde San Remo, Italia, lugar donde pasó los últimos años de su vida. Todos iban vestidos de etiqueta; los hombres llevaban frac y corbata blanca, y el clima era extraordinariamente alegre. La Filarmónica de Estocolmo, ubicada en una galería frente al escenario, tocó en diversos momentos.

La ceremonia comenzó a las 4:00 de la tarde. Una vez que los premiados y el comité Nobel se ubicaron en el escenario, el rey hizo su entrada acompañado por la reina Silvia y sus tres hijos, además de la tía del soberano, la princesa Lilian. Cuando ocuparon su lugar, el público integrado por dos mil dignatarios entonó de pie el himno nacional. Presidía la ceremonia un gran retrato de Alfred Nobel.

Una breve alocución en sueco de Bengt Samuelsson, presidente del directorio de la Fundación Nobel, inició el acto de entrega de los premios. Hablaron a continuación representantes de los cinco comités de selección, quienes describieron las obras que se habían hecho merecedoras del reconocimiento. El Premio de Fisiología o Medicina fue presentado por Urban Ungerstadt, eminente neurofisiólogo y miembro del Comité Nobel del Instituto Karolinska. Después de esbozar en sueco los aportes que habíamos hecho a la ciencia, se dirigió a nosotros en inglés:

Estimados Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel:

Vuestros descubrimientos acerca de la “transmisión de señales en el sistema nervioso” han cambiado radicalmente nuestra concepción de las funciones cerebrales.

Gracias a las investigaciones de Arvid Carlsson, sabemos ahora que el mal de Parkinson se debe a una deficiente liberación de dopamina en las sinapsis. Sabemos también que podemos suplantar la función perdida con una simple molécula, la L-DOPA, que permite reponer las reservas de dopamina y proporcionar así una mejor calidad de vida a millones de seres humanos.

Gracias a las investigaciones de Paul Greengard conocemos ahora el mecanismo que interviene en esos procesos. Sabemos que los segundos mensajeros activan las proteínas quinasas y generan cambios en las reacciones celulares. Vislumbramos ya que el papel de la fosforilación para orquestrar las diferentes funciones de los transmisores en las células nerviosas es fundamental.

Por último, las investigaciones de Eric Kandel nos han demostrado que esos transmisores, actuando a través de segundos transmisores y de la fosforilación de proteínas, crean la memoria de corto y de largo plazo, fundamento mismo de nuestra capacidad para existir e interactuar con sentido en el mundo.

En nombre del Plenario Nobel del Instituto Karolinska, quiero transmitirles nuestras cálidas felicitaciones y pedirles que se adelanten para recibir el Premio Nobel de manos de Su Majestad, el Rey.

Uno a uno, Arvid, Paul y yo nos pusimos de pie y avanzamos. Cada uno estrechó la mano del rey y recibió de él un diploma guardado en un estuche de cuero, donde también había una medalla de oro. En una de sus caras está la efigie de Alfred Nobel (figura 29.3) y en la otra, dos figuras femeninas que representan al genio de la medicina y a una muchacha enferma. El genio de la medicina tiene un libro abierto en el regazo y recoge el agua que mana de una roca para aliviar la sed de la enferma. Cuando sonaron las trompetas, hice tres reverencias, como indicaba el protocolo: una ante el rey, otra ante el Plenario Nobel y la tercera para Denise, Paul, Emily, Minouche, Rick y el resto del distinguido público. Cuando volví a mi asiento, la Filarmónica de Estocolmo ejecutó el tercer movimiento del inigualable concierto para clarinete de Mozart. Los solos melódicos del instrumento, escritos para un temperamento vienés como el mío, parecían más deliciosos que nunca.

Después de la ceremonia, fuimos directamente a un banquete en el Ayuntamiento. Terminado en 1923, ese magnífico edificio fue diseñado por el gran arquitecto sueco Ragnar Ostberg, siguiendo las líneas de una galería de Italia septentrional. En el centro del gran salón, había una gran mesa para ochenta comensales destinada a los galardonados, la familia real, el primer ministro y varios otros dig-



Figura 29.3. En el escenario, con mis nietas Libby y Allison, una vez terminada la ceremonia de entrega del Premio Nobel. Sostenemos el estuche con la medalla del premio. (Colección privada de Eric Kandel.)

natarios. Los invitados de los premiados, los miembros de las instituciones que otorgaban los premios, los representantes de las principales universidades y funcionarios de alto rango del gobierno y de la industria ocupaban veintiséis mesas dispuestas alrededor de la mesa central. Junto a las paredes, había algunos estudiantes de cada universidad sueca y de algunos otros institutos superiores.

Después de la comida, cada galardonado o un representante de cada grupo de los laureados, subió al estrado para pronunciar algunas palabras. Yo hablé en nombre de nuestro grupo:

A la entrada del templo de Apolo en Delfos, había una máxima grabada: Conócete a ti mismo. Desde que Sócrates y Platón hicieran especulaciones sobre la naturaleza de la mente, graves pensadores de todos los tiempos han creído que la sabiduría consistía en comprenderse a sí mismo y comprender el propio comportamiento. [...]

Los homenajeados de esta noche, Arvid Carlsson, Paul Greengard y yo y toda nuestra generación científica hemos intentado traducir al lenguaje empírico de la biología cuestiones filo-

sóficas abstractas acerca de la mente. Un principio orienta nuestra labor: que la mente es un conjunto de operaciones que lleva a cabo el cerebro, dispositivo de cómputo asombrosamente complejo que construye las percepciones del mundo externo, concentra la atención y controla las acciones.

Nosotros tres hemos dado los primeros pasos para vincular la mente con las moléculas descubriendo cómo se relaciona la bioquímica de las señales internas y externas de las células nerviosas con los procesos y las perturbaciones mentales. Hemos descubierto que las redes neurales del cerebro no son fijas sino que la comunicación entre las células nerviosas puede regularse por medio de moléculas neurotransmisoras descubiertas aquí, en Suecia, en vuestra gran escuela de farmacología molecular.

Mirando hacia el futuro, nuestra generación científica ha llegado a la conclusión de que la biología de la mente será tan importante en este siglo como lo fue la biología del gen en el siglo xx. En un sentido más amplio, el estudio biológico de la mente es mucho más que una indagación científica promisorias: es también una empresa humanista de gran importancia. Es un puente entre las ciencias—que se ocupan del mundo natural—y las humanidades, que se ocupan del sentido de la experiencia humana. Las ideas que inspire esta nueva síntesis no sólo mejorarán nuestro conocimiento de las perturbaciones psiquiátricas y neurológicas, sino que nos aportarán una comprensión más cabal de nosotros mismos.

De hecho, incluso en nuestra generación, vislumbramos ya algunas ideas biológicas que iluminan el camino hacia una comprensión más profunda del yo. Aun cuando las palabras de aquella célebre máxima griega no estén ya grabadas en las piedras de Delfos, están codificadas en nuestro cerebro. Durante siglos, esa máxima se ha preservado en la memoria humana por obra de los mismos procesos moleculares del cerebro que ustedes gentilmente reconocen hoy, y que apenas comenzamos a entender.

Después del banquete, había un baile. Dense y yo habíamos tomado lecciones para suplir nuestra limitada destreza y falta de práctica en el vals pero, lamentablemente, y para decepción de Denise, no

tuvimos oportunidad de lucirnos. Apenas terminó el banquete, nuestros amigos se acercaron y me entretuve tanto conversando con ellos que me resultó difícil apartarme del grupo.

El 11 de diciembre estábamos invitados a comer con el rey y la reina en el palacio real. La mañana del 13 de diciembre, día de Santa Lucía y comienzo de los festejos de Navidad en Suecia, que duran todo un mes, jóvenes alumnos de los primeros años de la universidad—mujeres en su mayoría— nos despertaron a Paul, a Arvid y a mí cantando villancicos en nuestro honor. Después, dejamos Estocolmo para dar una serie de conferencias en la Universidad de Upsala. Volvimos para asistir a una entusiasta y entretenida cena de Santa Lucía organizada por los estudiantes de medicina de Estocolmo. Al día siguiente partimos hacia Nueva York.

Cuatro años más tarde, el 4 de octubre de 2004, volábamos en un avión de Lufthansa desde Viena a Nueva York cuando la azafata me alcanzó un mensaje en el que me informaban que mi colega y amigo Richard Axel había recibido junto con su discípula Linda Buck el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por las revolucionarias investigaciones sobre el sentido del olfato que habían realizado en Columbia. En diciembre de ese año volvimos todos a Estocolmo para homenajear a Richard y Linda. Sin duda, ¡la vida es circular!

Pocas semanas después de haber recibido la noticia de que me habían acordado el Premio Nobel, me escribió el presidente de Austria, Thomas Klestil, para felicitarme. Expresaba su deseo de homenajearme en virtud de mi origen vienés. Aproveché la ocasión para sugerir que organizáramos un simposio titulado “La actitud de Austria frente al nacionalsocialismo: consecuencias académicas en las ciencias y las humanidades”. Tenía el propósito de comparar la actitud de negación y mala conciencia de Austria con respecto al período nazi con la de Alemania, que trató de enfrentar con honestidad el pasado.

El presidente aceptó con entusiasmo mi propuesta y me envió copias de varios discursos que había pronunciado sobre la incómoda situación de los judíos de Viena en ese mismo momento. Después, me puso en contacto con Elisabeth Gehrler, ministra de Educación, para que me ayudara en la organización. Le respondí que esperaba que el simposio cumpliera tres objetivos: primero, contribuir al reco-

nocimiento del papel desempeñado por Austria en la aniquilación de los judíos durante la Segunda Guerra Mundial; segundo, hacer un aporte para comprender la negativa de Austria a asumir el papel que desempeñó durante el período nazi, y tercero, evaluar la importancia que tuvo la desaparición de la comunidad judía de Viena en el ámbito académico.

Respecto de los dos primeros puntos la historia de Austria muy clara. Una década antes de la unión con Alemania, una porción significativa de la población austríaca pertenecía al partido nazi. Después de la anexión, los austríacos, que representaban sólo el 8 por ciento de la población total del gran Reich Alemán, aportaron el 30 por ciento de los funcionarios encargados de eliminar a los judíos. Austríacos fueron los jefes de cuatro campos de exterminio de Polonia y austríacos ocuparon otras posiciones de mando en el Reich, además de Hitler, Ernst Kaltenbrunner, jefe de la Gestapo, y Adolf Eichmann, a cargo del programa de exterminio. Se calcula que, de los 6 millones de judíos que murieron durante el Holocausto, aproximadamente la mitad fueron asesinados por funcionarios austríacos que estaban bajo las órdenes de Eichmann.

Pese a su activa participación en el Holocausto, los austríacos alegaban que habían sido víctimas de la agresión de Hitler: Otto von Hapsburg, pretendiente al trono del país, se las arregló para convencer a los aliados de que Austria había sido la primera nación libre que cayó en las garras de Hitler. En 1943, antes de que la guerra terminara, tanto los Estados Unidos como la Unión Soviética aceptaron de buena gana ese argumento porque von Hapsburg creía que fomentaría la resistencia pública austríaca en un momento de estancamiento de la guerra. Años después, ambas potencias respaldaron ese mito para asegurarse la neutralidad de Austria durante la Guerra Fría. Como no se la hizo responsable de las acciones emprendidas entre 1938 y 1945, Austria jamás hizo la autocrítica que llevó a cabo Alemania después de la guerra.

Aceptó presurosa el papel de inocencia herida y esa actitud caracterizó muchas de sus acciones posteriores a la guerra, entre ellas el tratamiento que dio a los reclamos económicos de los judíos. La inflexible posición inicial del país contra el pago de las indemnizaciones a los judíos se fundamentaba en la premisa de que Austria

misma había sido víctima de la agresión. De ese modo, se negaron por segunda vez los derechos económicos y morales de los sobrevivientes de una de las comunidades judías más antiguas, más numerosas y más ilustres de Europa.

En un comienzo, los aliados convalidaron esa presunta inocencia exceptuando a Austria del pago de indemnizaciones. En 1945, las fuerzas de ocupación aliadas presionaron al Parlamento austríaco para que aprobara una ley relativa a los crímenes de guerra, pero no fue sino en 1963 que se creó un organismo para llevar las acusaciones adelante. Al final, muy pocas personas fueron llevadas a juicio, y la mayoría fue absuelta.

La pérdida intelectual de Austria es igualmente evidente y dramática. Pocos días después de la llegada de Hitler, la vida intelectual de Viena era ya un desquicio. Alrededor del 50 por ciento del cuerpo docente de la Facultad de Medicina —una de las más numerosas y estimadas de Europa— fue despedido por su ascendencia judía. La medicina vienesa jamás se recobró de esa “limpieza”. Resulta especialmente inquietante lo poco que se hizo después del colapso del Tercer Reich para reparar las injusticias cometidas contra los académicos judíos o para reconstruir el cuerpo docente. Pocos profesores fueron invitados a regresar y a un número aun menor se le restituyeron las propiedades o los ingresos perdidos. De los pocos que volvieron, algunos no recuperaron sus cargos universitarios y casi todos tuvieron enorme dificultad para recobrar su casa y la ciudadanía que les había sido arrebatada.

Igualmente inquietante era el hecho de que muchos profesores de la facultad que no eran judíos, que permanecieron en Viena durante la guerra y eran nazis, retuvieran sus cargos académicos después. Es más: algunos de los que fueron obligados a dejar la facultad porque habían cometido crímenes de lesa humanidad luego recuperaron sus cátedras.

Daré un ejemplo. Eduard Pernkopf, decano de la Facultad de Medicina desde 1938 hasta 1943 y rector de la Universidad de Viena desde 1943 hasta 1945, era nazi antes de que Hitler anexara Austria. Había sido miembro de “apoyo” del partido Nacionalsocialista desde 1932 y miembro pleno desde 1933. Tres semanas antes de la unión de Austria y Alemania, lo nombraron decano y se presentó

ante el cuerpo docente vestido con el uniforme nazi, después de despedir a todos los profesores judíos, con el saludo proverbial: “¡Heil Hitler!” (figura 29.4). Después de la guerra, Pernkopf fue hecho prisionero en Salzburgo por las fuerzas aliadas, que lo liberaron algunos años más tarde porque su expediente había cambiado de carátula: ya no era un criminal de guerra. Lo más estremecedor es que le permitieron terminar un libro titulado *Atlas de anatomía*, que, según se cree, se basaba en disecciones practicadas sobre los cuerpos de personas que murieron en los campos de concentración austríacos.

Pernkopf no fue el único; fueron muchos los austríacos “rehabilitados” en el período de posguerra. Esas rehabilitaciones ponen de manifiesto la tendencia de Austria a olvidar, suprimir y negar los acontecimientos de la época nazi. Los libros de historia minimizan la responsabilidad que le cupo al país en los crímenes de lesa humanidad, y ostensibles nazis siguieron enseñando a una nueva gene-



Figura 29.4. Reunión de Eduard Pernkopf, decano de la facultad de medicina de la Universidad de Viena, con el cuerpo docente en abril de 1938, varias semanas después del ingreso de Hitler a la ciudad. El decano y el cuerpo docente organizado se saludan con la frase “¡Heil Hitler!”. (Cortesía de *Österreichische Gesellschaft für Zeitgeschichte*, Viena.)

ración de austríacos después de finalizada la guerra. Anton Pelinka, uno de los más destacados historiadores de Austria, le ha dado nombre a ese fenómeno: lo llama el “gran tabú austríaco”. En razón, precisamente, de ese vacío moral, Simon Wiesenthal decidió que la sede del centro de documentación sobre los crímenes de guerra nazis estuviera en Austria y no en Alemania.

En cierto sentido, la pusilanimidad de los judíos austríacos –me incluyo– contribuyó a esa situación. Cuando volví por primera vez a Viena en 1960, se me acercó un hombre que advirtió que era hijo de Hermann Kandel, pero ninguno de los dos hizo referencia alguna a los años que habían pasado. Veinte años después, cuando la Sociedad de Fisiología de Austria nos nombró miembros honorarios a Stephen Kuffler y a mí, ninguno de los dos protestó cuando un dignatario de la academia pasó por alto nuestra huida de Viena como si no hubiera ocurrido.

No obstante, en 1989 terminó para mí la era del silencio. En la primavera, Max Birnstiel, extraordinario biólogo molecular suizo, me invitó a Viena para que participara en un simposio convocado para inaugurar el Instituto de Patología Molecular. Era evidente que Max se proponía infundir vigor a la ciencia austríaca. La reunión se realizó en abril, casi cincuenta años después del día en que tuve que huir, y esa coincidencia reforzó mi determinación.

Comencé la conferencia con algunos comentarios sobre las razones que me obligaron a dejar Viena y la ambivalencia de mis sentimientos al volver a la ciudad. Hablé del enorme afecto que me inspiraba Viena, lugar donde estuve en contacto por primera vez con la música y el arte, y también hablé de la ira, el desengaño y el dolor que sentía por la humillación sufrida. Dije además que había tenido la gran suerte de poder irme a los Estados Unidos.

Cuando terminé ese breve comentario, no hubo aplausos, ninguna señal de reconocimiento. Nadie dijo una palabra siquiera. Más tarde, una viejecita se me acercó y me dijo, muy a la vienesa: “¡No todos los vieneses eran malos!”

El simposio que propuse al presidente Klestil se realizó en junio de 2003. Me ayudó a organizarlo Fritz Stern, colega de Columbia y

amigo. Él mismo participó de las sesiones, además de otros destacados historiadores especializados en los distintos temas que abarcaba el simposio. En las charlas, se describieron las diferencias entre Alemania, Suiza y Austria en su manera de abordar el pasado y las consecuencias devastadoras que tuvo la pérdida de tantos académicos notables para la vida intelectual de Viena. En la lista de académicos obligados a emigrar, figuran Popper, Wittgenstein y los principales filósofos del Círculo de Viena; Freud, fundador del psicoanálisis, y eminentes profesores de las facultades de Medicina y Matemáticas. El último día, tres emigrados hablaron de la influencia liberadora del clima académico en los Estados Unidos. Walter Kohn –también él emigrado, que había recibido el Premio Nobel de Química y trabajaba en la Universidad de California, Santa Barbara– y yo hablamos de nuestras respectivas experiencias en Viena.

El simposio también me dio la oportunidad de establecer contacto con la comunidad judía y de reflexionar sobre la enorme particularidad de la experiencia judía en esa ciudad. Di una conferencia en el Museo Judío e invité a varias personas del público a cenar en un restaurante cercano, donde hablamos del pasado y del futuro.

Esa gente me recordó todo lo que se había perdido. La historia de la cultura y la academia austríaca en la era moderna es paralela en buena medida a la historia de los judíos austríacos. Únicamente en España, durante el siglo xv, una comunidad judía europea alcanzó mayor brillo y creatividad que la comunidad judía vienesa en el último período de los Habsburgo, desde 1860 hasta 1916, y la década inmediatamente posterior. En 1937, Hans Tietze escribió: “Si no fuera por los judíos, Viena no sería lo que es, y si no fuera por Viena, los judíos carecerían del período más brillante de su historia en los últimos siglos”.

Por su parte, comentando la importancia de los judíos para la cultura vienesa, escribió Robert Wistrich:

¿Es concebible la cultura del siglo xx sin los aportes de Freud, Wittgenstein, Mahler, Schönberg, Karl Kraus, Theodore Herzl? [...] Esa *intelligentsia* judía laica cambió la faz de Viena y la del mundo moderno. Ellos contribuyeron a transformar una ciudad que no estaba en la vanguardia intelectual o artística de Europa

(excepto en la música) en un laboratorio experimental donde florecieron los triunfos y los traumas del mundo moderno.

Después del simposio, volví a reunirme con algunos de los judíos que habían cenado conmigo y comenté con ellos sus impresiones sobre lo que se había logrado con esa reunión. Reconocieron que había sido un aporte para que los jóvenes académicos vieneses admitieran la entusiasta colaboración de Austria con los nazis durante el Holocausto. Me dijeron que también había servido para llamar la atención —a través de los diarios, la televisión, la radio y las revistas— sobre el hecho de que un sector de la comunidad internacional empezaba a tomar en cuenta el papel que tuvo Austria en la era de Hitler. Todos esos comentarios me hicieron concebir la esperanza de que las cosas podían cambiar.

No obstante, hubo un hecho que revela la dificultad de Austria para asumir su pesada deuda con los judíos y su responsabilidad. Mientras estábamos en Viena en 2003, nos enteramos con Walter Kohn de que la *Kultusgemeinde* vienesa —institución judía de servicios sociales responsable de las sinagogas, las escuelas, los hospitales y el cementerio judíos— estaba a punto de quebrar en su afán por proteger a esas instituciones del vandalismo. Por lo general, los gobiernos europeos reintegran esos gastos de las instituciones judías, pero la suma que concedía el gobierno austríaco no era suficiente. Como consecuencia, la *Kultusgemeinde* tuvo que recurrir a sus propios fondos y gastarlos. El gobierno rechazó las solicitudes de Ariel Muzicant, presidente de la institución, para que se incrementara el subsidio.

De regreso a los Estados Unidos, nos abocamos con Walter Kohn a tratar de mejorar la situación. Walter conocía a Peter Launsky-Tieffenthal, cónsul general de Austria en Los Ángeles, quien organizó una conferencia en la que participarían él mismo, Muzicant, Wolfgang Schüssel (canciller de Austria), Walter y yo.

Creíamos que todo estaba dispuesto, pero a último momento Schüssel canceló su participación, por dos razones. En primer lugar, le preocupaba que su participación se interpretara como un reconocimiento de que el gobierno austríaco no hacía lo suficiente por la comunidad judía, cosa que él negaba. En segundo lugar, estaba

dispuesto a hablar con Walter Kohn pero no conmigo, porque me había permitido criticar a Austria.

Afortunadamente, durante nuestra estada en Viena para el simposio Walter y yo conocimos a Michael Häupl, alcalde de la ciudad y gobernador de la provincia de Viena, una persona que nos impresionó mucho: había sido biólogo y disfrutamos mucho la velada que pasamos con él. Reconoció que no se había dado un trato justo a la *Kultusgemeinde*. Así, cuando Schüssel rehusó hablar con nosotros, Walter le escribió a Häupl, quien se lanzó a actuar por debajo del nivel federal. Para alegría nuestra, consiguió convencer a los gobernadores de provincia para que dieran ayuda económica. En junio de 2004, los gobiernos provinciales rescataron la *Kultusgemeinde*, por un tiempo al menos.

Durante todas esas negociaciones, yo sentía que teníamos que ayudar a la *Kultusgemeinde* por principios, por razones morales. Por lo que sabía en ese entonces, no tenía compromiso personal alguno con la institución, pero unas semanas más tarde me enteré de que estaba equivocado. Además de los principios, tenía una deuda personal que me obligaba a colaborar con la institución.

En julio de 2004, a través del Museo del Holocausto de Washington, D.C. recibí la ficha de mi padre en la *Kultusgemeinde*. Figuraban allí los pedidos de ayuda económica de mi padre para solventar primero el traslado de mi hermano y el mío a los Estados Unidos, y luego su pedido de ayuda para viajar ellos. Dicho sin rodeos, debo mi vida en los Estados Unidos a la generosidad de la *Kultusgemeinde* de Viena.

Pese al éxito de las gestiones del alcalde Häupl, algunos judíos vieneses no ven en Austria ningún futuro para sí mismos ni para sus hijos. El número de judíos que viven en Viena es pequeño: en la actualidad, hay unos 9.000 registrados oficialmente por la *Kultusgemeinde* y tal vez otros 8.000 que no están registrados. Ese reducido número está integrado por la pequeña fracción de la comunidad original que consiguió sobrevivir a la guerra y por los pocos que volvieron a la ciudad después o emigraron allí desde Europa Oriental, y revela el fracaso del gobierno para impedir la emigración de judíos y fomentar –como lo ha hecho Alemania– la inmigración de judíos provenientes de Europa Oriental.

La situación actual de Viena me recuerda una novela satírica de Hugo Bettauer, *The city without Jews: a novel about the day after tomorrow*,* escrita en 1922. Bettauer describe allí la Viena del futuro, ciudad en la que un gobierno antisemita ha expulsado a todos los ciudadanos judíos, incluso a los conversos, porque ni siquiera ellos son dignos de confianza. Sin la presencia de los judíos, la vida intelectual y social de Viena se degrada, así como su economía. Uno de los personajes comenta el estado de la ciudad sin judíos en estos términos:

Mantengo siempre los ojos abiertos y atentos los oídos: a la mañana cuando hago las compras y en los conciertos, la ópera y el tranvía. Oigo que la gente recuerda el pasado cada vez con más nostalgia y dicen que fue hermoso. [...] “En los viejos tiempos, cuando había judíos todavía en la ciudad”, dicen en todos los tonos imaginables, pero nunca con odio. ¿Sabe? Me parece que la gente extraña a los judíos.

En la novela de Bettauer, los patriarcas de la ciudad no tienen más remedio que rogarles a los judíos que vuelvan. Lamentablemente, ese final es tan poco realista hoy como lo era hace ochenta años.

Volví a Viena en septiembre de 2004 para la celebración de la edición de los anales del simposio y para asistir a una reunión de la *Orden pour le Mérite*, creada en 1748 por Federico el Grande de Prusia e integrada por miembros destacados de la academia, científicos y artistas. La mitad de ellos son alemanes nativos y la otra mitad extranjeros de habla alemana. Además, a instancias de nuestros hijos, Denise y yo habíamos decidido celebrar *Yom Kippur* en la principal sinagoga de Viena.

Cuando llegamos al templo, vimos que estaba custodiado por guardias de seguridad preocupados por la violencia antisemita austríaca y árabe. Al entrar, descubrimos que habían reservado un asiento en la primera fila para nosotros: para Denise en el sector de las muje-

* Kandel cita el título de la traducción al inglés de la novela de Bettauer *Die Stadt ohne Juden: Ein Roman von Übermorgen* [La ciudad sin judíos: una novela sobre pasado mañana], publicada en 1922 y traducida al inglés en 1926. [N. de la T.]

res y para mí en el de los hombres. En un momento del servicio, el rabino –Paul Chaim Eisenberg– quiso homenajearme y me pidió que me adelantara y descorriera las cortinas del Arca que contiene los rollos de la Torá. Se me llenaron los ojos de lágrimas: me paralicé y no pude hacerlo.

Al día siguiente asistí a la reunión de la Orden. Se trataba de una reunión conjunta con una sociedad honoraria austríaca, Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst [Sociedad Honoraria para las Ciencias y las Artes]. Una enérgica y conocida geógrafa de 80 años, Elisabeth Lichtenberger, autora de varios libros, entre ellos una importante investigación sobre la estructura económica y social de la Ringstrasse de Viena, se refirió al futuro de Europa. Durante el intervalo para comer, Lichtenberger se me acercó para que le comentara las diferencias existentes entre la vida en Austria y en los Estados Unidos. Le dije que no era el más indicado para opinar pues para mí no había comparación posible. Apenas si había conseguido escapar con vida de Viena en 1939, mientras que en los Estados Unidos tuve una vida privilegiada.

Entonces, Lichtenberger se inclinó y me pidió que le permitiera explicar lo que había sucedido en 1938 y 1939: que en la ciudad hubo desocupación masiva hasta 1938. Que ella sentía entonces que sus familiares eran pobres y que estaban oprimidos. Que los judíos controlaban todo: bancos y periódicos inclusive. Que la mayoría de los médicos eran judíos y que exprimían a los miserables hasta el último centavo. Que había sido terrible. Y que por esa razón había ocurrido lo que ocurrió.

Al principio creí que me estaba haciendo una broma pero, cuando advertí que hablaba en serio, la miré y literalmente le grité: *Ich glaube nicht was Sie mir sagen!*, es decir, “¡No puedo creer que diga semejante cosa! ¡Usted, una académica, repite ciegamente la propaganda antisemita nazi!”.

Todos los que estaban alrededor de la mesa se volvieron estupefactos mientras yo seguía amonestándola. Por último, viendo que mis palabras no le hacían ningún efecto, le di la espalda y seguí hablando con una persona que estaba sentada del otro lado.

Ese enfrentamiento con Lichtenberger fue la primera de tres conversaciones reveladoras que tuve con austríacos durante la visita a

Viena en 2004. La segunda, fue con una mujer vienesa de aproximadamente 50 años, secretaria de un colega de la Orden, el especialista en física cuántica Anton Zeilinger. La mujer se dirigió a mí y me dijo: “Estoy muy contenta de haber leído sus comentarios en el simposio del año pasado. Hasta ese momento, ¿no sabía nada de la *Kristallnacht!*”. Por último, un joven hombre de negocios me reconoció en el salón del hotel y me dijo: “Es maravilloso que haya venido a Viena. ¡Debe de ser tan difícil para usted!”.

Esas opiniones reflejan todo el espectro de las actitudes austríacas con los judíos, que dependen en gran parte de la edad. Espero que la diferencia que revelan las opiniones de tres generaciones distintas indique una disminución del antisemitismo. Tal es la opinión, incluso, de algunos judíos de Viena.

Hubo otros dos acontecimientos más alentadores. El primero ocurrió cuando Georg Winkler, decano del cuerpo docente de la Universidad de Viena, se refirió a mi persona durante el acto de presentación del libro. Se apartó del camino previsto para reconocer la colaboración de la universidad con los nazis y pedir disculpas por ello, diciendo que “La Universidad de Viena ha esperado demasiado tiempo para hacer su autocritica y confesar su compromiso con el Nacionalsocialismo”.

El segundo hecho alentador ocurrió cuando fui con la Orden a Hofburg, que fue el palacio real de los Habsburgo. Mientras estaba en Viena, supe que había muerto Klestil, el presidente que cuatro años antes me había invitado a organizar el simposio. En la ceremonia de Hofburg conocí al presidente electo, Heinz Fischer. De inmediato recordó mi nombre y me invitó a una comida privada en el Hotel Sacher, a la que asistió con su esposa y yo con Denise. Nos dijo entonces que en 1938 enviaron a su suegro a un campo de concentración y que lo liberaron porque consiguió una visa para trasladarse a Suecia. Tanto él como su mujer no habían ahorrado esfuerzos para conseguir que Karl Popper y otros emigrados judíos volvieran a Viena.

El nuevo presidente está aun más comprometido que el anterior con la vida de la comunidad judía de Viena. Además, me sentí reanimado al ver que, después de sesenta y cinco años, el presidente de Austria me invitaba a una cena privada en el hotel Sacher para

hablar sin tapujos sobre la vida de los judíos de Viena, tomar vino y comer la famosa torta que preparan allí.

* * *

El 4 de octubre, último día de nuestra estadía en Viena, camino ya al aeropuerto, nos detuvimos frente a Severingasse 8. No intentamos entrar al edificio ni visitar los cuartuchos que había dejado sesenta y cinco años atrás. Nos quedamos afuera observando la descascarada puerta de madera iluminada por los rayos del sol. Me sentía en paz e inmensamente feliz de haber sobrevivido y de haber escapado relativamente indemne de ese edificio y del Holocausto.

Aprendizaje a partir de la memoria: perspectivas

Después de cincuenta años en la docencia y la investigación, hacer ciencia en una universidad—en mi caso, la Universidad de Columbia—sigue pareciéndome sumamente interesante. Disfruto mucho reflexionando sobre el funcionamiento de la memoria, afinando las ideas que se me ocurren en las conversaciones con los alumnos y los colegas y observando luego cómo hay que corregirlas a medida que se desenvuelven los experimentos. Sigo indagando en torno de la ciencia de mi interés casi como un niño, con una alegría, una curiosidad y una sorpresa francamente ingenuas. Me siento privilegiado por trabajar en la biología de la mente, disciplina que, a diferencia de mi primer amor, el psicoanálisis, ha florecido magníficamente en los últimos cincuenta años.

Cuando evoco el tiempo transcurrido, me sorprende ver qué pocos indicios había al principio de mi carrera que anunciaran mi posterior pasión por la biología. Si no hubiera tenido ocasión de hacer investigación en el laboratorio de Harry Grundfest, de llevar a cabo experimentos para descubrir cosas nuevas, mi carrera habría sido totalmente distinta y, presumiblemente, también mi vida. Durante los dos primeros años en la Facultad de Medicina, seguí cursos de ciencia básica, pero mientras no hice investigación percibía mi formación científica como un mero requisito para hacer lo que realmente me importaba: practicar la medicina, cuidar pacientes, comprender sus enfermedades y prepararme para ser psicoanalista. Fue sorprendente para mí descubrir que el trabajo en el laboratorio—*hacer ciencia en colaboración con gente interesante y creativa*—es algo radicalmente diferente de seguir cursos de ciencia o leer al respecto.

Para mí, hacer ciencia, explorar los misterios de la biología diariamente, es un quehacer muy gratificante desde el punto de vista emotivo y social. Hay emoción para mí en la experimentación, en el hecho de ver las maravillas del mundo con ojos nuevos. Además, la ciencia se desarrolla en un contexto social apasionante en perpetua evolución. La vida del biólogo en los Estados Unidos es una vida de debate permanente: la tradición talmúdica en sentido lato, aunque, en lugar de comentar un texto religioso, comentamos los textos inscritos por los procesos evolutivos a lo largo de cientos de millones de años. Pocas otras empresas humanas nos brindan una sensación de camaradería tan grande con los colegas, jóvenes y ancianos, con discípulos y mentores, como hacer juntos un descubrimiento.

La estructura social igualitaria de la ciencia en los Estados Unidos fomenta esa camaradería. La colaboración en un laboratorio moderno de biología es dinámica y no sólo se genera en sentido descendente, desde arriba hacia abajo, sino también en sentido inverso, desde abajo hacia arriba, lo que es mucho más importante. La vida en una universidad de los Estados Unidos tiende puentes entre gente de diversas edades y posiciones, de una manera que siempre me pareció muy productiva. François Jacob, el genetista molecular francés cuyo pensamiento tuvo tanta influencia sobre mí, me dijo que lo que más lo impresionó durante su primera visita a este país fue que los estudiantes de posgrado se dirigieran a Arthur Kornberg —famoso bioquímico especializado en el ADN— por su nombre de pila. Para mí, no era algo sorprendente. Grundfest, Purpura y Kuffler siempre me trataron como a un par, como lo hacían con todos sus discípulos. Sin embargo, no habría sucedido lo mismo en 1955, y no habría podido suceder, ni en Austria, ni en Alemania ni en Francia, ni siquiera en Inglaterra. En los Estados Unidos, la gente joven dice lo que piensa y es escuchada si tiene cosas interesantes para decir. Como consecuencia, no sólo he aprendido de mis maestros sino también de mi interacción diaria con un grupo excepcional de doctorandos y jóvenes colegas ya doctorados.

Cuando pienso en esos jóvenes que colaboraban en mi laboratorio, recuerdo el taller del pintor renacentista Andrea Verrocchio. Entre 1470 y 1475, pasaron por ese taller una pléyade de artistas jóvenes —entre ellos, Leonardo da Vinci— que se formaban con el maestro y,

al mismo tiempo, hacían importantes aportes a las telas que él pintaba. Hasta el día de hoy, el público que observa *El bautismo de Cristo* que se exhibe en la Galería degli Uffizi, en Florencia, comenta: “Ese hermoso ángel arrodillado que está a la izquierda fue pintado por Leonardo en 1472”. Así, cuando dicto alguna conferencia y proyecto dibujos gigantescos de *Aplysia*, le digo al público: “El nuevo sistema de cultivo fue desarrollado por Kelsey Martin; el activador y el represor de la CREB fueron descubiertos por Dusan Bartsch, y Kausik Si descubrió esas magníficas moléculas que funcionan como priones”.

En sus mejores momentos, la comunidad científica está imbuida —no sólo en los Estados Unidos sino en todo el mundo— de un maravilloso espíritu de solidaridad, de la convicción de tener objetivos comunes. Pese a mi orgullo por los aportes que hemos hecho con respecto a cómo se almacena la memoria en el cerebro, me enorgullece mucho más ser parte de la comunidad científica internacional que ha dado origen a una nueva ciencia de la mente.

Durante el curso de mi carrera, los estudios de biología han avanzado casi infaliblemente desde la comprensión de la índole molecular del gen y el código genético hasta la decodificación del genoma humano, desentrañando incluso el fundamento genético de muchas enfermedades. Ahora estamos a punto de comprender muchos aspectos del funcionamiento de la mente, incluso de las perturbaciones mentales. Algún día, quizá comprendamos también el fundamento biológico de la conciencia. La síntesis alcanzada en las ciencias biológicas en los últimos cincuenta años constituye una verdadera hazaña. Otrora una ciencia descriptiva, la biología ha alcanzado un grado de rigor, comprensión de los mecanismos e interés científico comparables con los de la física y la química. Cuando ingresé a la Facultad de Medicina, la mayoría de los físicos y los químicos consideraban que la biología era una “ciencia blanda”; hoy en día, físicos y químicos participan en tropel en las investigaciones biológicas, al igual que los especialistas en computación, los matemáticos y los ingenieros.

Daré un ejemplo de la síntesis lograda en las ciencias biológicas. Poco después de que yo empezara a utilizar la biología celular para vincular las neuronas con la función cerebral y el comportamiento

en *Aplysia*, Sydney Brenner y Seymour Benzer comenzaron a buscar enfoques genéticos que les permitieran vincular las neuronas con la función cerebral y el comportamiento en otros dos animales simples. Brenner estudió el comportamiento de un gusano diminuto, *C. elegans*, que sólo tiene 302 neuronas en su cordón nervioso. Benzer, por su parte, estudió el comportamiento de la mosca de la fruta, *Drosophila*. Cada uno de esos sistemas experimentales tiene ventajas y desventajas: *Aplysia* tiene células nerviosas grandes y fácilmente accesibles, pero no es un animal óptimo para la genética clásica. *C. elegans* y *Drosophila* son muy convenientes para la experimentación genética, pero tienen células nerviosas pequeñas que no son convenientes para la biología celular.

Durante veinte años, los tres sistemas experimentales avanzaron siguiendo cada uno su rumbo tradicional y líneas de investigación en gran medida separadas. Las similitudes entre ellos no eran evidentes. Sin embargo, gracias a la biología moderna se han acercado paulatinamente. En el caso de *Aplysia*, primero con las técnicas de ADN recombinante y luego con el mapa casi completo del ADN que constituye su genoma, podemos ahora transferir y manipular genes en células individuales. Paralelamente, otros avances de la biología celular y la introducción de análisis comportamentales más complejos han hecho posible un enfoque celular del comportamiento de la mosca de la fruta y el gusano. Como consecuencia, la conservación de los mecanismos moleculares que caracteriza tan intensamente la biología de los genes y las proteínas se hace evidente ahora en la biología de las células, en los circuitos neurales, en el comportamiento y en el aprendizaje.

Aunque brinda enormes satisfacciones, la carrera científica no es una empresa fácil. Durante todos estos años, he tenido muchos momentos de gran placer, y la actividad cotidiana es tonificante desde el punto de vista intelectual. No obstante, el meollo de la cuestión cuando se hace ciencia es explorar territorios relativamente desconocidos. Como cualquiera que se aventura en lo ignoto, me sentí muchas veces solo, inseguro, carente de un camino trillado que pudiera recorrer con facilidad. Cada vez que emprendía un rumbo nuevo, hubo entre los amigos y los colegas gente bien intencionada

que me aconsejaba no seguirlo. Desde los inicios tuve que aprender a tolerar la inseguridad y a confiar en mi propio juicio sobre asuntos decisivos.

Desde luego, no soy el único en pasar por esos trances. La mayoría de los científicos que, aun mínimamente, han intentado emprender caminos nuevos –con todas las dificultades y frustraciones que implican– cuentan algo similar con respecto a los consejos que recibieron para que no arriesgaran demasiado. Sin embargo, para la mayoría de nosotros, las advertencias contra los riesgos inflaman aun más el espíritu de aventura.

La decisión más difícil de toda mi carrera fue la de abandonar la presunta seguridad que brindaba el ejercicio de la psiquiatría por la incertidumbre de la investigación. Pese a que tenía una buena formación en psiquiatría y disfrutaba el trabajo con los pacientes, en 1965 decidí consagrarme totalmente a la investigación con pleno apoyo de mi esposa. Una vez tomada la decisión, nos tomamos unas breves vacaciones con ánimo plenamente optimista. Aceptamos una invitación de mi viejo amigo Henry Nunberg y pasamos unos días en la casa de veraneo de sus padres, en Yorktown Heights, estado de Nueva York. Henry estaba cursando su residencia en psiquiatría en el Centro de Salud Mental de Massachusetts, donde yo trabajaba. Conocíamos relativamente bien a sus padres.

El padre, Herman Nunberg era un destacado psicoanalista, profesor muy influyente y autor de un libro que yo admiraba mucho por su claridad. Tenía un espectro amplio, aunque algo dogmático, de intereses en muchos aspectos de la psiquiatría. Durante la primera comida en común, esboqué con entusiasmo mis nuevos planes de estudiar el aprendizaje en *Aplysia*. Herman Nunberg me miró atónito y murmuró: “Me parece que su psicoanálisis no llegó a buen puerto; aparentemente no ha terminado usted de resolver la transferencia”.

El comentario me pareció ridículo y fuera de lugar, además de característico de muchos psicoanalistas de la década de 1960, incapaces de comprender que el interés por la investigación del cerebro no implicaba necesariamente un rechazo del psicoanálisis. Si Herman Nunberg estuviera vivo hoy en día, sería casi inconcebible que hiciera el mismo comentario sobre un psiquiatra de orientación psicoanalítica que opta por dedicarse a la investigación del cerebro.

Esa cuestión reapareció muchas veces a lo largo de los veinte primeros años de mi carrera. En 1986, cuando se jubiló Morton Reiser, a la sazón jefe del departamento de psiquiatría de la Universidad de Yale, invitó a varios colegas, entre los que me contaba, para que participáramos del simposio que se celebraría en su honor. Uno de ellos era Marshall Edelson, conocido profesor de psiquiatría y director del plan de estudios del departamento de psiquiatría de Yale. En su conferencia, Edelson sostuvo que los intentos por hallar un fundamento neurobiológico para la teoría psicoanalítica o por desarrollar ideas nuevas acerca de la mediación de distintos sistemas cerebrales en los procesos mentales revelaban una profunda confusión lógica. La mente y el cuerpo deben abordarse por separado, prosiguió. No podemos buscar conexiones causales entre ellos. Según él, con el tiempo los científicos llegarían a la conclusión de que la distinción entre mente y cuerpo no era un obstáculo metodológico transitorio debido a las deficiencias de nuestra manera actual de pensar, sino una barrera absoluta, lógica y conceptual, que ningún avance futuro podría superar.

Cuando me llegó el turno de hablar, expuse un trabajo sobre el aprendizaje y la memoria en la babosa de mar. Afirmé que todos los procesos mentales, desde los más prosaicos hasta los más sublimes, emanan del cerebro. Más aun, que todas las enfermedades mentales, cualesquiera fueran los síntomas, debían asociarse con alteraciones características en el cerebro. En el curso del debate posterior, Edelson se levantó y dijo que, si bien admitía que las psicosis implicaban alteraciones de la función cerebral, las perturbaciones descritas por Freud que ven los psicoanalistas en el ejercicio de su profesión, como las neurosis obsesivo-compulsivas y los estados de ansiedad, no pueden explicarse a partir de las funciones cerebrales.

Aunque las opiniones de Edelson y el juicio tanto más personal de Herman Nunberg corresponden a sus peculiaridades temperamentales, son representativas del pensamiento de un número asombrosamente grande de psicoanalistas no hace tantos años. El aislamiento que implicaban esas perspectivas, en especial la falta de disposición para pensar el psicoanálisis dentro del marco más vasto de la ciencia neural, impidió la evolución del psicoanálisis durante la reciente época dorada de la biología. Reflexionando hoy sobre lo

sucedido, parece improbable que Nunberg –y tal vez ni siquiera Edelson– pensara realmente que la mente y el cerebro son entidades separadas: lo que ocurría más bien era que no sabían cómo vincularlos.

Desde la década de 1980 tenemos mucha más claridad con respecto a la vinculación entre mente y cerebro. Por consiguiente, la psiquiatría adoptó un papel nuevo. En la actualidad, es un estímulo para el pensamiento biológico y también su beneficiaria directa. En los últimos años, he podido advertir en la comunidad psicoanalítica un interés significativo por la biología de la mente. Sabemos ahora que todo estado mental es un estado del cerebro y que toda perturbación mental es una perturbación del funcionamiento cerebral. Los tratamientos están destinados a modificar la estructura y el funcionamiento del cerebro.

Me topé con un tipo diferente de reacción adversa cuando dejé de estudiar el hipocampo de los mamíferos para dedicarme a investigar las formas simples de aprendizaje en el caracol o babosa de mar. En esa época, entre los científicos que lo estudiaban estaba muy arraigada la convicción de que el cerebro de los mamíferos era radicalmente distinto del cerebro de los vertebrados inferiores, como los peces y las ranas, e incomparablemente más complejo que el de los invertebrados. A esos exclusivistas, el hecho de que Hodgkin, Huxley y Katz hubieran sentado las bases para estudiar el sistema nervioso investigando el axón gigante del calamar les parecía una excepción. Admitían, desde luego, que todas las células nerviosas son similares, pero sostenían que los circuitos nerviosos y el comportamiento de los vertebrados y los invertebrados son muy diferentes. El cisma continuó hasta que la biología molecular reveló que los genes y las proteínas se han conservado de manera sorprendente a lo largo de la evolución.

Por último, había desacuerdo permanente sobre la posibilidad de que alguno de los mecanismos celulares o moleculares de la memoria y el aprendizaje hallados en los estudios de animales simples fuera generalizable a animales más complejos. En particular, se discutía si valía la pena estudiar la sensibilización y la habituación en tanto formas de la memoria. Los etólogos, que estudian el comportamiento animal en su ambiente natural, subrayaban la importancia y la gene-

alidad de esas dos formas simples de memoria. Sin embargo, los conductistas ponían el acento en las formas asociativas de aprendizaje, como el condicionamiento clásico y el operante, mucho más complejos sin duda.

Los debates se resolvieron con el tiempo de dos maneras. En primer lugar, Benzer probó que el AMP cíclico, importante para la sensibilización de corto plazo en *Aplysia*, era también necesario para una forma más compleja de aprendizaje en un animal también más complejo, a saber, el condicionamiento clásico en *Drosophila*. En segundo lugar, se hizo un descubrimiento mucho más decisivo: que la proteína reguladora CREB, identificada por primera vez en *Aplysia*, era un componente importante para la transformación de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo en muchas formas de aprendizaje de diversos tipos de organismos, desde los caracoles y las moscas hasta los ratones y los seres humanos. También quedó claro que el aprendizaje y la memoria, así como la plasticidad sináptica y neuronal, constituyen una familia de procesos que comparten una lógica común y ciertos componentes fundamentales, aunque difieren en los pormenores de los respectivos mecanismos moleculares.

En la mayoría de los casos, una vez aplacadas las aguas, todos esos debates fueron fructíferos para la ciencia: sirvieron para precisar la cuestión e hicieron avanzar el conocimiento. Precisamente eso era lo que me interesaba: la sensación de que avanzábamos en la dirección correcta.

¿Cuál será el rumbo de la nueva ciencia de la mente en los años por venir? En lo que respecta al estudio de la memoria, nos hallamos al pie de una imponente cordillera. Comprendemos algo de los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en su almacenamiento, pero debemos avanzar a partir de allí para entender las propiedades sistémicas de la memoria. ¿Cuáles son los circuitos neurales importantes para los diversos tipos de memoria? ¿Cómo se codifican en el cerebro las representaciones internas de un rostro, una escena, una melodía?

Para que sea posible recorrer el trecho que va desde nuestra situación actual hasta el lugar que pretendemos alcanzar, deben pro-

ducirse cambios conceptuales fundamentales en nuestra manera de estudiar el cerebro. Uno de ellos consistirá en pasar del estudio de procesos elementales –proteínas, genes y células individuales– al estudio de las propiedades sistémicas, mecanismos que involucran muchas proteínas, sistemas complejos de células nerviosas, el funcionamiento de organismos en su totalidad y la interacción de grupos de organismos. Sin duda, los enfoques celulares y moleculares seguirán aportando información útil, pero no pueden por sí mismos revelar los secretos de las representaciones internas en los circuitos neurales ni las interacciones entre circuitos, etapas cruciales para vincular la neurociencia molecular con la neurociencia cognitiva.

A fin de elaborar un enfoque que nos permita relacionar los sistemas neurales con funciones cognitivas complejas, tendremos que superar el nivel del circuito neural individual y determinar cómo se combinan en una representación coherente los perfiles de actividad de distintos circuitos neurales. Para indagar cómo percibimos y evocamos experiencias complejas, tendremos que averiguar cómo están organizadas las redes neurales y cómo intervienen la atención y la conciencia en la regulación y la reconfiguración de las actividades neuronales en esas redes. Por consiguiente, la biología tendrá que tomar como objeto de estudio a los primates superiores y a los seres humanos como sistemas modelo. Para poder hacerlo, tendremos que contar con técnicas que nos brinden imágenes funcionales del cerebro capaces de resolver la actividad de neuronas individuales y de redes neuronales.

* * *

Todas estas ideas me han hecho pensar qué preguntas me plantearía si tuviera que empezar de nuevo. En mi opinión, un problema científico debe cumplir dos requisitos. El primero es que me permita abrir una nueva senda y que me mantenga ocupado durante mucho tiempo. Me gustan los amores duraderos, no los amoríos breves. En segundo lugar, me complace abordar problemas que están en las fronteras de dos o más disciplinas. Dadas estas exigencias, encuentro tres cuestiones que me interesan.

Primera cuestión: me gustaría averiguar cómo se desenvuelve el procesamiento inconsciente de la información sensorial y cómo actúa la atención para guiar los mecanismos cerebrales que estabilizan la memoria. Sólo entonces estaremos en condiciones de abordar en términos biológicos las teorías sobre los conflictos conscientes e inconscientes y la memoria que planteó Freud en 1900. Me cautiva la idea de Crick y de Koch de que la atención selectiva no sólo es esencial por sí misma, sino que constituye el camino que nos llevará a la conciencia. Me gustaría desarrollar un enfoque reduccionista del problema de la atención que indagara cómo hacen las células de lugar del hipocampo para crear un mapa espacial duradero cuando el organismo presta atención a su entorno. ¿De qué naturaleza es esa suerte de reflector mediante el cual la atención ilumina las cosas? ¿Cómo habilita la codificación inicial del recuerdo a través de los circuitos neurales que participan en la memoria espacial? Además de la dopamina, ¿qué otros sistemas moduladores cerebrales se convocan cuando un animal presta atención, y mediante qué mecanismos se los llama a la acción? ¿Utilizan esos sistemas mecanismos priónicos para estabilizar las células de lugar y la memoria de largo plazo? Desde luego, sería interesantísimo ampliar esas investigaciones al ser humano. ¿Qué hace la atención para que yo pueda embarcarme en un viaje mental a través del tiempo y evoque nuestro departamentito de Viena?

La segunda cuestión que me fascina, vinculada con la anterior, es la relación entre los procesos mentales inconscientes y los conscientes en los seres humanos. La idea de que no somos conscientes de buena parte de nuestra vida mental, propuesta por primera vez por Hermann Helmholtz, constituye el eje del psicoanálisis. Freud la completó con otra idea interesante: que, si bien no somos conscientes de la mayoría de los procesos mentales, podemos adquirir conciencia de muchos de ellos prestándoles atención. Según esa perspectiva, compartida hoy en día por la mayoría de los especialistas en neurociencia, la mayor parte de la vida mental es inconsciente: sólo se hace consciente con las palabras y las imágenes. Las técnicas que permiten obtener imágenes funcionales del cerebro podrían utilizarse para vincular el psicoanálisis con la anatomía cerebral y el funcionamiento neural, determinando cómo se alteran esos pro-

cesos inconscientes en los estados patológicos y cómo se los puede reconfigurar mediante la psicoterapia. Dada la importancia de los procesos psíquicos inconscientes, es reconfortante que la biología pueda aportarnos conocimientos acerca de ellos.

Por último, me tienta la idea de vincular mi campo específico de trabajo –la biología molecular de la mente– con el de Denise –la sociología–, desarrollando una sociobiología molecular realista. Hay varios investigadores que han emprendido ya ese camino en forma propicia. Cori Bargmann, genetista que trabaja en la Universidad Rockefeller, ha estudiado dos variantes de *C. elegans* que difieren en sus hábitos de alimentación. Una de ellas es solitaria y busca su alimento individualmente. La otra es social y lo busca en grupos. La única diferencia entre las dos es un aminoácido dentro de una proteína receptora común a las dos variantes en sus demás componentes. Cuando se transfiere el receptor de un gusano social a uno solitario, éste adquiere un comportamiento social.

El ritual de cortejo del macho en *Drosophila* es un comportamiento instintivo que exige la presencia de una proteína crítica, proveniente de un gen que en inglés se denomina “*fruitless*”.* El gen se expresa de dos maneras ligeramente distintas: una de ellas en los machos, y la otra en las hembras. Ebru Demir y Barry Dickson han hecho un descubrimiento sorprendente al respecto: cuando la forma de la proteína característica de los machos se expresa en las hembras, éstas realizan todos los pasos del ritual de cortejo con otras hembras y con machos modificados genéticamente para que produzcan el olor característico de las hembras, debido a unas sustancias llamadas feromonas. Dickson prosiguió la investigación y comprobó que el gen que produce la proteína es imprescindible durante el desarrollo para que se generen los circuitos neurales que intervienen en el cortejo y en las preferencias sexuales.

Por su parte, Giacomo Rizzolatti descubrió que cuando un mono realiza una acción específica con la mano como llevarse a la boca un maní, se activan ciertas neuronas de la corteza premotora. Lo sor-

* El gen ha recibido en inglés ese nombre, que significa “infértil”, porque cuando se encuentra alterado en los machos, éstos pierden su interés por las hembras.
[N. de la T.]

prendente es que las mismas neuronas se activan cuando el mono observa que otro individuo de su especie (o, incluso, que una persona) lleva alimento a la boca. Rizzolatti bautizó esas neuronas como “neuronas espejo” y sugiere que son un primer indicio acerca de la imitación, la identificación, la empatía y, posiblemente, la habilidad de imitar la vocalización, procesos mentales característicos todos de la interacción humana. Vilayanur Ramachandran ha hallado pruebas de neuronas similares en la corteza premotora de seres humanos.

Contemplando estos tres programas de investigación, podemos observar que se abre todo un nuevo campo de la biología que puede indicarnos por qué somos seres sociales que se comunican entre sí. Una empresa ambiciosa dentro de ese campo podría llevarnos a discernir no sólo los factores que les permiten a los miembros de un grupo cohesivo reconocerse entre sí, sino también a vislumbrar algunos factores que originan las conductas tribales, asociadas con tanta frecuencia con el temor, el odio y la intolerancia hacia los individuos foráneos.

A menudo me preguntan: ¿de qué le sirvió su formación en psiquiatría? ¿Le fue de provecho para su carrera en la neurociencia?

Siempre me sorprenden esas preguntas, porque para mí es evidente que mi formación en psiquiatría y mi interés por el psicoanálisis son el fundamento de mi pensamiento científico. De ellos proviene una manera de contemplar el comportamiento que ha influido en todos los aspectos de mi trabajo. Si no hubiera hecho la residencia en psiquiatría y me hubiera trasladado de inmediato a Francia para hacer investigaciones en un laboratorio de biología molecular, podría haber comenzado a trabajar en la biología molecular de los genes reguladores del cerebro algo antes. Sin embargo, las ideas globales que influyeron sobre mi quehacer y acicatearon mi interés por la memoria consciente e inconsciente provienen de una mirada sobre la mente que debo a la psiquiatría y al psicoanálisis. De modo que los comienzos de mi carrera como aspirante a psicoanalista casi no fueron un desvío: fueron el lecho de roca sobre el que se construyó todo lo que pude hacer después.

Los estudiantes de medicina recién recibidos que quieren dedicarse a la investigación suelen preguntarme también si deberían

tomar otros cursos básicos o abocarse directamente a la investigación. Siempre les digo que deben ingresar de inmediato a un buen laboratorio. Desde luego, los cursos son importantes: yo mismo seguí cursos distintos cuando estaba en el Instituto Nacional de Salud Mental, y hasta el día de hoy continúo aprendiendo de mis colegas y alumnos en los seminarios y las reuniones a los que asisto. Con todo, mucho más placentero y positivo que hacer lecturas acerca de la ciencia en abstracto es leer la bibliografía científica vinculada con experimentos que tienen que ver con la tarea propia.

Hay pocas cosas más emocionantes y estimulantes para la imaginación que hacer un descubrimiento, por modesto que sea. Un descubrimiento nos permite ver por primera vez una parte de la naturaleza: una diminuta pieza del rompecabezas. Una vez que decido dedicarme a un problema, me resulta sumamente útil adquirir una perspectiva total del tema, saber lo que han pensado sobre ese asunto científicos anteriores. No sólo quiero saber por qué ciertas líneas de pensamiento fueron productivas sino, también, dónde tropezaron –y por qué– otras maneras de pensar. Por esa razón, ejercieron gran influencia sobre mí la psicología de Freud y las obras de científicos anteriores que investigaron el aprendizaje y la memoria: William James, Thorndike, Pavlov, Skinner y Ulric Neisser. Sus pensamientos y sus errores fueron una magnífica formación para mis trabajos posteriores.

También creo que hay que ser audaz y enfrentar problemas difíciles, especialmente los que al principio parecen más confusos e intrincados. No hay que tener miedo de intentar cosas nuevas, como pasar de un campo a otro o trabajar en la frontera de varias disciplinas distintas, pues allí, en las fronteras, se ocultan algunas de las cuestiones más interesantes. Los científicos que están en actividad aprenden continuamente cosas nuevas y no se privan de incursionar en territorios nuevos sólo porque son desconocidos. Obedecen instintivamente a sus intuiciones y aprenden lo que tienen que aprender en el camino. No hay nada más fructífero para la formación que abordar un campo nuevo. Antes de trabajar con Grundfest y Purpura, no tenía ninguna preparación científica concreta; análogamente, sabía muy poco de bioquímica cuando inicié mi colaboración con Jimmy Schwartz, y no sabía nada de genética molecular cuando

Richard Axel y yo empezamos a trabajar juntos. En todos esos casos, iniciarme en algo nuevo me generó ansiedad, pero también fue apasionante. Es mejor perder algunos años abordando algo nuevo y fundamental que continuar con experimentos rutinarios que se repiten en todas partes y que muchos otros podrían hacer tan bien como uno (o mejor tal vez).

Sobre todo, creo que es importante definir un problema o un conjunto de problemas relacionados entre sí que permitan entrever un largo camino por delante. En mi caso, tuve la suerte de toparme desde el principio con un problema interesante cuando hacía investigaciones sobre el hipocampo y la memoria, y después también, cuando opté por estudiar el aprendizaje en un animal simple. Son temas de envergadura y alcance suficientes para darme ímpetu frente a muchos fracasos y decepciones experimentales.

De suerte que nunca he sufrido el malestar que algunos colegas describen cuando en la mitad de la vida descubren que están aburridos de hacer ciencia y se vuelcan a otras actividades. Desde ya, he participado en muchas actividades académicas que no tienen que ver con la investigación, como escribir libros de texto, formar parte de comisiones académicas en Columbia y en otras instituciones del país, y ser uno de los fundadores de una empresa de biotecnología. Debo decir, sin embargo, que no emprendí ninguna de esas actividades porque estuviera aburrido de hacer ciencia. Richard Axel suele decir que el conocimiento obra como un estimulante, que jugar mentalmente con hechos nuevos e interesantes genera adicción. A menos que vislumbre la posibilidad de sacar a luz hechos nuevos, Richard se deprime. Lo mismo ocurre con muchos de nosotros.

Mi trabajo científico también se ha enriquecido con la pasión por la música y el arte que comparto con Denise. Cuando nos mudamos de Boston a Nueva York en diciembre de 1964, compramos una casa centenaria en la zona de Riverdale del Bronx, con una magnífica vista sobre el río Hudson y los montes Palisade. A lo largo de los años, la hemos llenado de grabados, dibujos y pinturas —obras decorativas de principios del siglo xx— con un espíritu que tiene sus raíces en Viena y en Francia. También coleccionamos muebles *art nouveau*, vasos y lámparas firmados por Louis Majorelle, Emile Gallé

y los hermanos Daum, pasión que Denise me transmitió. Fue su madre quien nos inició en ese camino cuando nos regaló para nuestro casamiento una hermosa mesa de té que Gallé hizo para su primera exposición.

Ya instalados en Nueva York, comenzaron a interesarnos las obras gráficas de los expresionistas alemanes y austríacos: Klimt, Kokoschka y Schiele entre los austríacos, y Max Beckmann, Emil Nolde y Ernst Kirschner entre los alemanes. En este caso, se trataba de una pasión mía. En casi todos los cumpleaños –y a veces en otras fechas cuando no podemos esperar– nos obsequiamos mutuamente algo que sabemos que puede agradar al otro. La mayor parte de las veces, elegimos las obras juntos. Precisamente ahora, al escribir, me asalta la sospecha de que todo ese coleccionar responde a un intento de recuperar parte de nuestra perdida juventud.

Visto desde ahora, el camino que me llevó de Viena a Estocolmo parece muy largo. La oportuna huida de Viena me permitió tener una vida muy afortunada en los Estados Unidos. La libertad que reina en este país y en sus instituciones académicas hizo posible en mi caso, como en tantos otros, que alcanzara el Premio Nobel. Contando con una formación en historia y humanidades como la mía, uno advierte muy pronto que la vida puede ser desalentadora y por esa misma razón estoy muy contento de haberme dedicado después a la biología, disciplina en la que todavía reina un engañoso optimismo.

Cada tanto, cuando reflexiono sobre los años consagrados a la ciencia mientras miro el río Hudson al fin de un largo día agotador y a menudo apasionante, me maravilla encontrarme haciendo lo que hago. Ingresé a Harvard con el propósito de ser historiador y salí de allí dispuesto a dedicarme al psicoanálisis. Sin embargo, abandoné esas dos carreras siguiendo una intuición: que el camino hacia una comprensión cabal de la mente debía pasar por las vías moleculares del cerebro. Así, siguiendo mi instinto, los procesos inconscientes de mi pensamiento, y escuchando lo que entonces parecía un llamado remoto, terminé disfrutando enormemente de lo que hacía.

Glosario

Acción holística: teoría propuesta por Jean Pierre Flourens y Karl Lashley en la primera mitad del siglo xx, según la cual las funciones cerebrales son holísticas y no están divididas en subunidades especializadas y localizables. Conforme a ella, la pérdida de funciones por lesiones debía ser directamente proporcional a la masa de tejidos lesionados y no debía depender del lugar de la lesión. También se la conoce como teoría del campo global. (Cf. **localización**.)

Acetilcolina: neurotransmisor químico que liberan las neuronas motoras cuando hacen sinapsis entre ellas o con células musculares.

ADN (ácido desoxirribonucleico): material que constituye los genes. El ADN, constituido por cuatro subunidades llamadas nucleótidos, contiene las instrucciones necesarias para la síntesis de proteínas. En el cerebro, y no en los restantes órganos, se expresa la mayor parte de la información genética codificada en el ADN. (Véase **cromosoma**.)

ADN recombinante: molécula de ADN formada por la combinación de hebras de dos moléculas de ADN que estaban previamente separadas.

Afasia: perturbación del lenguaje originada por lesiones a estructuras específicas del cerebro. Estas perturbaciones pueden impedir la comprensión del lenguaje (afasia de Wernicke), su expresión (afasia de Broca) o ambas cosas a la vez.

Agnosia: pérdida del conocimiento; incapacidad para reconocer conscientemente objetos pese a que las vías sensoriales funcionan normalmente en otros aspectos. Por ejemplo, agnosia a la profundidad, al movimiento, al color y prosopagnosia (incapacidad de reconocer rostros).

Amígdala: región del cerebro que se ocupa específicamente de las emociones, como el temor. Coordina respuestas autónomas y endócrinas con estados emotivos y constituye el sustento de la memoria emotiva. Está conformada por un conjunto de varios núcleos que se localizan en el interior de los lóbulos temporales de los hemisferios cerebrales.

AMP cíclico (adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico): molécula que actúa como segundo mensajero en la célula causando cambios en la estructura y las funciones de las proteínas. El AMP cíclico activa una enzima denominada proteína quinasa dependiente del AMP cíclico, que obra sobre muchas proteínas y modifica su función; entre estas proteínas se encuentran los canales de iones y las proteínas que regulan la transcripción del ADN a ARN. (Véase **fosforilación; proteína quinasa A; segundo mensajero; transcripción**.)

Análisis reduccionista; reduccionismo: enfoque científico que procura suprimir las características de un proceso en estudio que no sean imprescindibles funcionalmente,

seleccionando así sólo sus rasgos más importantes. Puede implicar la generación de un modelo simple para un proceso que es más complejo y, por consiguiente, más difícil de estudiar.

Análogo neural del aprendizaje: intento de simular los estímulos sensoriales utilizados en los experimentos de aprendizaje estimulando con electricidad los axones que terminan en una célula nerviosa de destino ubicada en un ganglio aislado.

Aprendizaje asociativo: proceso en el cual el sujeto de un experimento (persona o animal experimental) aprende a relacionar dos estímulos o un estímulo y una respuesta de comportamiento.

Aprendizaje explícito: tipo de aprendizaje que exige la participación consciente y tiene que ver con la adquisición de información acerca de personas, lugares y cosas. Se lo conoce también como aprendizaje declarativo. (Cf. **aprendizaje implícito**.)

Aprendizaje mediante pruebas y errores: véase **condicionamiento operante**.

Área de Wernicke: región del lóbulo parietal izquierdo que se ocupa de la comprensión del lenguaje. (Cf. **área de Broca**.)

Área de Broca: región en la parte posterior de la corteza frontal izquierda que está relacionada profundamente con la expresión del lenguaje. (Véase **Área de Wernicke**.)

ARN (ácido ribonucleico): polinucleótido vinculado con el ADN. El ARN mensajero es uno de los ácidos ribonucleicos.

ARN mensajero: ácido ribonucleico (ARN) que transporta instrucciones para sintetizar una proteína determinada. Transmite la información codificada en el ADN del núcleo de una célula a los mecanismos de síntesis proteica del citoplasma. El proceso de producción del ARN mensajero se denomina transcripción. (Véase **traducción; transcripción**.)

Atención involuntaria: atención que se concentra en un estímulo en particular, sea éste interno o externo, por obra de una respuesta refleja a alguno de sus aspectos. El estímulo en cuestión es por lo general intenso, nocivo o muy novedoso.

Atención voluntaria: atención que se concentra en un estímulo determinado, sea éste interno o externo, conforme a la predisposición del sujeto. Está determinado internamente, por los procesos cerebrales del sujeto. (Cf. **reflejo**.)

Axón: larga fibra que parte del cuerpo de la neurona, finaliza en las terminales presinápticas y envía señales a otras células.

Benzodiazepinas: fármacos ansiolíticos y relajantes musculares entre los cuales figuran el diazepam (Valium) y el lorazepam. Las benzodiazepinas atenúan la transmisión sináptica uniéndose a los receptores del inhibidor GABA (ácido g-aminobutírico), cuyo efecto sobre las neuronas refuerzan.

Biología celular: campo de la biología que procura explicar los procesos de la vida, como el crecimiento, el desarrollo, la adaptación y la reproducción, en el contexto de la célula, sus estructuras internas y sus procesos fisiológicos.

Biología molecular: disciplina híbrida, entre la genética y la bioquímica, que intenta explicar los procesos biológicos en términos de las macromoléculas celulares, su estructura y sus funciones.

Bioquímica: campo de la biología que procura desentrañar los procesos de los organismos vivos estudiando sus diversas reacciones químicas y las vías que éstas siguen, en particular el papel que desempeñan las proteínas.

Calcio (Ca²⁺): el ión de calcio, de carga positiva, es fundamental para la liberación de los neurotransmisores. La afluencia de iones de calcio, que está controlada por los canales de calcio de la membrana celular nerviosa, que se abren o se cierran según la tensión eléctrica, desencadena la liberación de neurotransmisores.

Cambio excitatorio: modificación del umbral de una célula nerviosa después de la actividad.

Campo receptivo: porción del mundo sensible total que activa una neurona sensorial en particular. Por ejemplo, el campo de recepción correspondiente a una neurona sensorial de la retina puede responder a un punto luminoso que brilla en la región superior izquierda del campo visual.

Canal: proteína que atraviesa la membrana celular y que media flujo de iones hacia el interior y el exterior de la célula. En las células nerviosas, algunos canales son responsables del potencial de reposo y otros desencadenan los cambios en el potencial de membrana que generan el **potencial de acción**. Un tercer grupo de canales modifica la excitabilidad de las células nerviosas. Los canales iónicos se abren o se cierran por obra de varios procesos: por cambios en el potencial de la membrana (canal activado por voltaje), por la unión de mensajeros químicos (canal activado por transmisores o ligandos) y también pueden conducir iones en forma pasiva (canales no activados o de reposo). (Véase **canal pasivo**; **canal activado por transmisores**; **canal activado por voltaje**.)

Canal activado por compuertas: canal de iones que se abre y se cierra en respuesta a un tipo específico de señal. (Véase **canal activado por transmisores**; **canal activado por voltaje**.)

Canal activado por transmisores: canal de iones que se cierra y se abre por obra de la unión de un mensajero químico, como un neurotransmisor. La unión del transmisor puede regular directamente el movimiento de los iones o puede activar un segundo mensajero. Los canales activados por transmisores pueden ser excitatorios o inhibitorios e intervienen en la comunicación entre neuronas distintas, mientras que los canales activados por voltaje intervienen en la generación de un potencial de acción dentro de una misma neurona. (Cf. **canal activado por voltaje**.)

Canal activado por voltaje: canal de iones que se abre y se cierra en respuesta a cambios en el potencial de la membrana de una célula. En las neuronas, los canales activados por voltaje pueden producir permeabilidad al sodio, al potasio o al calcio. Por ejemplo, según el tipo de canal y su ubicación en la célula, pueden generar el potencial de acción o permitir el ingreso de calcio para desencadenar la liberación de un neurotransmisor. (Cf. **canal activado por transmisores**.)

Canal de iones: véase **canal**.

Canal pasivo: canal de la membrana de las células nerviosas que transporta iones pasivamente a través de ella (la mayoría de las veces, iones potasio). El flujo de iones a lo largo de estos canales es responsable del potencial de reposo de la membrana. También se lo conoce como canal de reposo. (Cf. **canal activado por compuertas**.)

Célula nerviosa: véase **neurona**.

Célula postsináptica; neurona postsináptica: neurona que recibe señales (eléctricas o químicas) de otra neurona en la sinapsis. Las señales afectan a la excitabilidad de la célula postsináptica.

Célula presináptica: neurona que envía señales (eléctricas o químicas) a otra neurona en la sinapsis.

Célula receptora: célula sensorial especializada en responder a una propiedad física en particular, como el tacto, la luz o la temperatura.

Células de lugar: neuronas del hipocampo que sólo se activan cuando el animal está en una ubicación determinada dentro de su entorno y que además actúan en conjunto para trazar un mapa cognitivo de ese entorno. Cuando el animal se desplaza a otro sitio, se activan otras células de lugar.

Células piramidales: tipo particular de neurona, por lo general excitatoria, que se halla en la corteza cerebral y que tiene forma aproximada de pirámide. Estas células constituyen la mayor parte del hipocampo, donde se encargan de codificar el lugar. (Véase **células de lugar**.)

Cerebelo: una de las porciones principales del cerebro, que interviene en el control motor. Modula la intensidad y el alcance de los movimientos e interviene en la coordinación motora y el aprendizaje de destrezas motoras. (Véase **cerebro**.)

Cerebro: órgano que interviene en todas las funciones mentales y en el comportamiento. Por convención, se lo divide en cinco porciones: tallo, hipotálamo y tálamo, cerebelo y los dos hemisferios cerebrales.

Circuito mediador: circuito primario que interviene en una acción refleja. Comprende las neuronas motoras, las sensoriales y las interneuronas que participan directamente en el reflejo. (Cf. **circuito modulador**.)

Circuito modulador: circuito de los procesos reguladores (no reflejos), como la sensibilización y el condicionamiento clásico. Modifica la función del circuito primario involucrado en un comportamiento dado. (Cf. **circuito mediador**.)

Circuito neural: conjunto de varias neuronas interconectadas que se comunican entre sí.

Circunvolución [giro (del latín *gyrus*, pl. *gyri*)]: cresta de un pliegue en la región externa de la corteza cerebral. Muchas de estas crestas no cambian de lugar y ayudan a identificar ciertas regiones de la corteza. La depresión comprendida entre dos circunvoluciones se denomina surco. La **circunvolución dentada** forma parte de la formación hipocámpal y le envía información al hipocampo.

Circunvolución dentada: véase **circunvolución**.

Citoplasma: todo el material interno de la célula, excepto el núcleo. La maquinaria de producción de proteínas está en esta estructura.

Condicionamiento clásico: forma de aprendizaje implícito descubierta por Pavlov: el sujeto aprende a asociar un estímulo condicionado que antes era neutro con un estímulo no condicionado que, en la mayoría de los casos, causa una acción refleja. En los experimentos realizados con perros, por ejemplo, la presentación de alimentos (estímulo no condicionado) causa la salivación. Pavlov descubrió que, si se hacía coincidir el sonido de una campana (estímulo condicionado neutro) con la presentación de alimentos en forma sistemática, el perro aprendía a asociar el sonido de la campana con el alimento y salivaba siempre que lo oía, hubiera o no alimento presente. A la inversa, si se acompaña el sonido con un choque eléctrico en la pata que obliga al perro a levantarla, el perro pronto aprende a levantar la pata en respuesta al sonido exclusivamente.

Condicionamiento instrumental: véase **condicionamiento operante**.

Condicionamiento operante: forma de aprendizaje implícito asociativo en el cual, mediante la administración de una recompensa o un castigo, el sujeto aprende a realizar una acción (que no sea un reflejo preexistente) o a evitarla, en respuesta a un estímulo condicionado que antes era neutro. Se lo denomina también **condicionamiento instrumental**.

Conductismo: teoría desarrollada a principios del siglo xx según la cual la observación directa de las acciones de un sujeto es la única manera de abordar el estudio del comportamiento. Conforme a esta concepción, se considera que la “función mental” es inabordable. El conductismo difiere radicalmente de los enfoques cognitivos del comportamiento, predominantes en la investigación psicológica de los últimos decenios.

- Correlato neural de la conciencia:** proceso que se produce en las neuronas mientras una persona está dedicada a una actividad que exige atención consciente.
- Corteza cerebral/córtex:** recubrimiento externo de los hemisferios cerebrales. Está dividida en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital.
- Corteza prefrontal:** porción anterior de la corteza frontal. Está vinculada con la planificación, la toma de decisiones, la cognición de alto nivel, la atención y algunos aspectos de las funciones motoras.
- Corteza somatosensorial:** porción de la corteza cerebral ubicada en el lóbulo parietal que procesa las sensaciones táctiles, vibratorias y de presión. También brinda información sobre la posición de los miembros. (Véase **lóbulo parietal**.)
- Corteza superior:** cualquiera de las regiones de la corteza cerebral que procesan información proveniente de una región primaria sensorial o motora del cerebro.
- CPEB (proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática):** regulador de la traducción en la sinapsis. Se cree que esta proteína contribuye a estabilizar la memoria de largo plazo.
- CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico):** proteína reguladora de genes activada por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la vía de la proteína quinasa A. La CREB activa los genes responsables de la memoria de largo plazo. (Véase **AMP cíclico**; **proteína quinasa A**.)
- Cromosoma:** estructura que contiene el material genético de un organismo, dispuesto habitualmente en forma de una molécula enrollada de ADN de doble hebra entrelazada con diversas proteínas. Los cromosomas se duplican y permiten así que las células se reproduzcan y leguen su material genético a las generaciones posteriores. (Véase **ADN**.)
- Cuerpo celular:** centro metabólico de la neurona que contiene el núcleo y los cromosomas y da origen a dos tipos de entidades, el axón y las dendritas, que conducen señales eléctricas.
- Cuerpo estriado:** parte del ganglio basal que desempeña un papel en el movimiento y la cognición. Está compuesto por el putamen, el núcleo caudado y el núcleo accumbens septal. Su funcionamiento es anormal en las personas que padecen el mal de Parkinson. Interviene en las sensaciones de placer y tiene que ver con las anomalías de la esquizofrenia. (Cf. **ganglio basal**.)
- Cultivo celular:** cultivo de células extraídas de un animal y colocadas en una placa de Petri en condiciones controladas de laboratorio.
- Dendrita:** estructuras ramificadas de la mayor parte de las células nerviosas, en las cuales reciben las señales de otras neuronas.
- Depresión homosináptica:** mecanismo neural que da origen a la habituación. En la depresión homosináptica, decrece la intensidad de la conexión sináptica entre dos células por obra de la actividad de una de ellas o de las dos. Esa respuesta atenuada recorre la misma vía que se estimula a repetición.
- Despolarización:** elevación del potencial de la membrana celular hacia valores más positivos y, en consecuencia, más cercanos al umbral a partir del cual se desencadena el potencial de acción. La despolarización aumenta la probabilidad de que la neurona genere un potencial de acción y es, por lo tanto, excitatoria. (Cf. **hiperpolarización**.)
- Doctrina neuronal:** teoría según la cual las neuronas individuales son las piezas constitutivas fundamentales para la transmisión de señales en el sistema nervioso.
- Dopamina:** neurotransmisor cerebral que desempeña un papel fundamental en la potenciación de largo plazo, el control de la atención, los movimientos voluntarios, la cognición y en la acción de muchos estimulantes (por ejemplo, la cocaína). La defi-

ciencia de dopamina acarrea enfermedades como el mal de Parkinson y su exceso contribuye a los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Electrodo: instrumento sensor de vidrio o de metal con forma de aguja. Se introducen electrodos de vidrio en una neurona para registrar la actividad eléctrica que fluye a través de la membrana. Los electrodos de metal se utilizan para registrar la actividad proveniente del exterior de la célula.

Especificidad de la conexión: principio formulado por Cajal, según el cual las neuronas establecen interconexiones específicas, y que se fundamenta en tres observaciones anatómicas: 1) como otras células, las neuronas están separadas entre sí por una membrana celular; 2) las neuronas no se conectan entre sí al azar ni forman redes aleatorias y 3) cada neurona se comunica exclusivamente con determinadas células postsinápticas y lo hace sólo en sitios especializados (sinapsis).

Estímulo: cualquier suceso que genere una respuesta. Los estímulos tienen cuatro atributos: modalidad (vía), intensidad, duración y ubicación.

Estímulo condicionado: estímulo neutro que no produce respuesta explícita antes del entrenamiento; mediante el condicionamiento clásico se lo puede asociar con un estímulo no condicionado. (Véase **condicionamiento clásico**.)

Estímulo no condicionado: estímulo que causa gratificación o rechazo y que siempre genera una respuesta explícita.

Etología: ciencia que estudia el comportamiento de los animales en su medio ambiente natural.

Excitación: despolarización de una célula postsináptica que aumenta la probabilidad de generación de un potencial de acción.

Excitatorio: dicese de una neurona o sinapsis que despolariza su blanco aumentando así la probabilidad de que la célula dispare un potencial de acción. (Cf. **inhibitorio**.)

Expresión: véase **expresión de genes**.

Expresión de genes: producción de proteínas por obra de la información genética específica codificada en el ADN de un organismo.

Facilitación heterosináptica: mecanismo neural que produce la sensibilización. En este mecanismo, la actividad de otra célula o grupo de células refuerza la intensidad de las conexiones sinápticas entre dos células nerviosas.

Facilitación: proceso que refuerza la intensidad de la conexión sináptica entre dos células.

Fibra: véase **axón**.

Fórnix: haz de axones que transporta información hacia el hipocampo y fuera de él.

Fosforilación: incorporación de un grupo fosfato a una proteína, proceso que modifica su estructura, su carga o su actividad. La fosforilación es llevada a cabo por una clase especial de enzimas, denominadas proteínas quinasas.

Frenología: teoría muy difundida en el siglo XIX, que postula una correlación entre los rasgos de la personalidad y la forma del cráneo. Se pensaba entonces que el uso frecuente de determinadas estructuras cerebrales entrañaba su aumento de volumen, el cual debía reflejarse en las protuberancias craneanas.

GABA (ácido g-amino butírico): neurotransmisor cerebral que es el principal inhibidor de la actividad neuronal y que puede causar distintos efectos, como sueño, relajación muscular y disminución de la actividad emotiva.

Ganglio: cúmulo de cuerpos de células neuronales con función afín que se halla en el sistema nervioso periférico de los vertebrados y en el sistema nervioso central de la *Aplysia* y otros invertebrados.

- Ganglios basales:** conjunto de estructuras situadas en la profundidad de ambos hemisferios cerebrales que regulan la motilidad y la cognición. Comprenden el putamen, el núcleo caudado, el globo pálido y la sustancia negra. El putamen y el núcleo caudado constituyen en conjunto la estructura denominada **cuerpo estriado**.
- Gen:** secuencia específica de ADN que está ubicada en un determinado lugar del cromosoma y contiene instrucciones para sintetizar una proteína en particular.
- Genética directa:** técnica genética que emplea habitualmente una sustancia química para generar mutaciones aleatorias en un único gen. Luego, se eligen entre esos mutantes los que corresponden a un fenotipo específico.
- Genética inversa:** técnica genética mediante la cual se suprime o se introduce un gen en el genoma de un ratón y se estudia el efecto de esa alteración genética para evaluar una hipótesis determinada.
- Glándula endócrina:** tipo de glándula que segrega hacia el torrente sanguíneo sustancias químicas denominadas hormonas. Las hormonas se trasladan a sus tejidos de destino y ejercen allí su influencia.
- Glutamato:** aminoácido común que funciona como el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro y la médula espinal.
- Habituaición:** forma simple de aprendizaje no asociativo por el cual el sujeto aprende las propiedades de un estímulo único e inocuo. En consecuencia, el sujeto aprende a pasarlo por alto, lo que implica una disminución de la respuesta neuronal al estímulo.
- Hemisferio cerebral:** los hemisferios cerebrales están situados uno a cada lado del cerebro y se hallan conectados por un gran haz de axones denominado cuerpo caloso, que garantiza la unidad de la experiencia consciente. La corteza cerebral y otras tres estructuras profundas integran los hemisferios: los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala. (Véase **cerebro**.)
- Hendidura sináptica:** espacio entre dos neuronas cuando hay sinapsis química.
- Hiperpolarización:** cambio del potencial en la membrana de una célula nerviosa hacia valores más negativos. La hiperpolarización disminuye la probabilidad de que una neurona genere un potencial de acción y es, en consecuencia, inhibitoria. (Cf. **despolarización**.)
- Hipocampo:** estructura encefálica situada en la profundidad del lóbulo temporal, imprescindible para el almacenamiento de la memoria explícita. Junto con la circunvolución dentada (gyrus) y el subículo constituye la circunvolución del hipocampo.
- Hipotálamo:** parte del cerebro situada inmediatamente por debajo del tálamo, que regula las funciones autónomas, endócrinas y viscerales. (Véase **cerebro**.)
- Hipótesis de la membrana:** hipótesis que sostiene que existe una diferencia de voltaje constante entre el exterior y el interior de la membrana celular, incluso en estado de reposo.
- Hipótesis iónica:** teoría desarrollada por Hodgkin y Huxley que establece que los movimientos de iones sodio y potasio a través de la membrana de la neurona están regulados independientemente, y que son estos iones los que originan los potenciales de acción y de reposo.
- Hormona:** sustancia química producida por las glándulas endócrinas que hace las veces de mensajera. Por lo general, las glándulas endócrinas segregan hormonas directamente en el torrente sanguíneo, que las transporta hasta su destino. (Véase **glándula endócrina**.)
- Inhibición:** cambio del potencial en la membrana de una célula nerviosa hacia valores más negativos, que impide alcanzar el potencial de acción o reduce la probabilidad de generarlo.

- Inhibitorio:** dicese de una neurona o sinapsis que hiperpolariza su blanco, reduciendo la probabilidad de alcanzar el potencial de acción. (Cf. **excitatorio**.)
- Integración:** proceso mediante el cual una neurona va sumando todas las señales excitatorias e inhibitorias que le llegan y determina si se generará o no un potencial de acción.
- Interneurona:** uno de los tres grandes tipos funcionales de neuronas. Se ocupan de conectar o regular otras neuronas. Muchas interneuronas son inhibitorias. (Cf. **neurona motora; neurona sensorial**.)
- Ión cloro (Cl⁻):** ión de cloro cargado negativamente que interviene en la inhibición de las neuronas por obra del ácido g-amino butírico (GABA).
- Ión:** átomo o molécula con carga positiva o negativa. Los principales iones que pueden hallarse por dentro y por fuera de la membrana celular son los iones potasio, sodio, cloro, calcio y magnesio, además de algunos iones orgánicos como ciertos aminoácidos.
- Iones orgánicos:** moléculas que contienen átomos de carbono, portan una carga eléctrica e intervienen en procesos biológicos (entre ellas se cuentan algunos aminoácidos y proteínas).
- Lóbulo frontal:** uno de los cuatro lóbulos de la corteza cerebral. El lóbulo frontal interviene primordialmente en las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, el razonamiento, la planificación, el habla y el movimiento. En los individuos que padecen esquizofrenia hay perturbación de los lóbulos frontales. (Cf. **lóbulo occipital, lóbulo parietal, lóbulo temporal**.)
- Lóbulo occipital:** uno de los cuatro lóbulos de la corteza cerebral. Ubicado en la parte posterior de la corteza, el lóbulo occipital es importante para la visión. (Cf. **lóbulo frontal; lóbulo parietal; lóbulo temporal**.)
- Lóbulo parietal:** uno de los cuatro lóbulos de la corteza cerebral. Está ubicado entre el lóbulo frontal y el occipital. Procesa sensaciones como el tacto, la presión y el dolor y tiene un papel importante en la integración de diversas sensaciones en una experiencia única. (Cf. **lóbulo frontal; lóbulo occipital; lóbulo temporal**.)
- Lóbulo temporal:** uno de los cuatro lóbulos de la corteza cerebral. Ubicado por debajo del lóbulo frontal y del parietal, el lóbulo temporal se ocupa primordialmente de la audición y la visión, así como de ciertos aspectos del aprendizaje, la memoria y las emociones. (Cf. **lóbulo frontal; lóbulo occipital; lóbulo parietal**.)
- Localización:** teoría que postula que las funciones específicas son realizadas por partes especializadas del sistema nervioso. (Cf. **acción holística**.)
- MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógeno):** quinasa que a menudo actúa conjuntamente con la proteína quinasa A para iniciar el proceso de la memoria de largo plazo. Se cree que en la *Aplysia* actúa sobre el CREB-2 (inhibidor de la transcripción activada por la CREB). (Véase **CREB; proteína quinasa A**.)
- Mapa cognitivo:** representación en el cerebro de un determinado espacio físico externo. Como ejemplo se puede citar el evidente **mapa espacial** del hipocampo.
- Mapa espacial:** representación interna del ambiente externo, que tiene su sede en el hipocampo y es producto de la combinación de numerosas células de lugar. Es un tipo de mapa cognitivo.
- Mapa neural:** disposición topográfica de las neuronas en el sistema nervioso central que refleja las relaciones espaciales en el órgano sensorial primario. El cerebro cuenta también con un mapa motor dispuesto de modo semejante para el movimiento.
- Marcado sináptico:** proceso mediante el cual se etiquetan las sinapsis, preparándolas para un reforzamiento de largo plazo.

- Médula espinal:** parte del sistema nervioso central que controla el movimiento de los miembros y el tronco, procesa información sensorial proveniente de la piel, las articulaciones y los músculos de los miembros y el tronco y además controla funciones autónomas. (Véase **cerebro**.)
- Médula:** parte del tallo cerebral ubicada directamente sobre la médula espinal. Abarca diversos centros responsables de funciones autónomas vitales como la digestión, la respiración y el control del ritmo cardíaco.
- Memoria:** almacenamiento de información aprendida. Tiene por lo menos dos estados: la memoria de corto plazo (de minutos a horas) y la memoria de largo plazo (de días a semanas). También adopta dos formas: explícita e implícita. (Véase **memoria explícita**; **memoria implícita**.)
- Memoria de trabajo:** tipo especial de memoria de corto plazo en la que interviene, en parte, la corteza prefrontal. Integra las percepciones instantáneas producidas en períodos relativamente cortos y las combina con el recuerdo de experiencias pretéritas. Es imprescindible para muchas actividades aparentemente simples de la vida cotidiana, como mantener una conversación, sumar una lista de números o conducir un vehículo. Está afectada en los esquizofrénicos.
- Memoria espacial:** forma de la memoria explícita que se ocupa de la ubicación espacial del sujeto.
- Memoria explícita:** almacenamiento de información acerca de personas, lugares y cosas, que exige la intervención de la atención consciente para su recuperación. Se trata de recuerdos que pueden describirse con palabras. A este tipo de memoria se refiere la mayoría de la gente cuando habla de la memoria. Se la conoce también como memoria declarativa. (Cf. **memoria implícita**.)
- Memoria implícita:** almacenamiento de información que no requiere atención consciente para su recuperación, la cual adopta la forma de hábitos, estrategias perceptivas o motoras y condicionamiento asociativo o no. También se la llama memoria procedimental. (Cf. **memoria explícita**.)
- Memoria procedimental:** véase **memoria implícita**.
- Mesencéfalo:** parte superior del tallo cerebral que controla muchas funciones sensoriales y motoras; entre ellas, el movimiento de los ojos y la coordinación de los reflejos visuales y auditivos.
- Nervio:** haz de axones.
- Neurociencia cognitiva:** combinación del concepto y los métodos de la psicología cognitiva con las nociones de la neurociencia del cerebro, ideada para estudiar los procesos mentales. Comprende distintos métodos: la psicología cognitiva, la neurología del comportamiento y las ciencias de la computación.
- Neurología:** especialidad clásica de la medicina que se ocupa del sistema nervioso, normal y enfermo. La neurología clínica se ocupa del diagnóstico y el tratamiento de perturbaciones del sistema nervioso que habitualmente no afectan a los procesos mentales. Entre esas perturbaciones podemos citar la apoplejía, los ataques epilépticos, el mal de Huntington, el mal de Alzheimer y el mal de Parkinson. Esta disciplina ha planteado algunos de los interrogantes cruciales que la ciencia cognitiva intenta responder. Por el contrario, la psiquiatría intenta abordar las perturbaciones cerebrales que afectan a los procesos mentales.
- Neurona:** unidad fundamental de cualquier sistema nervioso. El cerebro humano contiene aproximadamente 100.000 millones de neuronas, cada una de las cuales establece 1.000 sinapsis. Las neuronas se parecen a otras células pues tienen una maquinaria molecular similar para las funciones celulares, pero difieren de ellas

por su habilidad para comunicarse rápidamente entre sí a gran distancia y con gran precisión.

Neurona motora: uno de los tres tipos principales de neuronas. Las neuronas motoras forman sinapsis con las células musculares transmitiendo información del sistema nervioso central y transformándola en movimiento. (Cf. **interneurona**; **neurona sensorial**.)

Neurona sensorial: uno de los tres grandes tipos funcionales de neuronas. A través de una vía sensorial, las neuronas sensoriales transmiten a otras neuronas información sobre estímulos ambientales provenientes de un receptor sensorial. (Cf. **interneurona**; **neurona motora**; **receptor sensorial**.)

Neurotransmisor: sustancia química liberada por una neurona que se une a receptores de otra, modificando así el flujo de la corriente eléctrica o generando sucesos bioquímicos internos en la segunda. La acción específica de un neurotransmisor depende de las propiedades del receptor. Pueden existir muchos tipos distintos de receptores para un mismo neurotransmisor.

Núcleo: 1) centro de procesamiento de la célula, en el que reside todo el material genético. El núcleo está rodeado por una membrana que lo separa del citoplasma. 2) Conjunto de neuronas de función afín en el sistema nervioso central. En el sistema nervioso periférico y en el sistema nervioso central de los invertebrados, las neuronas se agrupan en ganglios. (Véase **cuerpo celular**; cf. **citoplasma**.)

Nucleótido o base: componente fundamental del ADN y el ARN. Hay cuatro tipos de nucleótidos que, en conjunto, permiten codificar los genes. En el ADN, las cuatro bases son la timina, la adenina, la citosina y la guanina. En el ARN, el uracilo reemplaza a la timina.

Período refractario: lapso durante el cual la neurona presenta un umbral más alto para generar potenciales de acción adicionales después de haber generado ya un potencial de acción.

Plasticidad: habilidad de las sinapsis, las neuronas o las regiones cerebrales para cambiar sus propiedades en respuesta al uso o a diferentes perfiles de estimulación. También se la llama cambio plástico.

Plasticidad heterosináptica: cualquier cambio de intensidad (aumento o disminución) en la conexión sináptica de dos células causado por la actividad de una tercera célula o grupo de células.

Plasticidad homosináptica: cambio en la intensidad de la conexión sináptica entre dos células (aumento o depresión) producido por la actividad de una de ellas o de ambas.

Plasticidad sináptica: incremento o disminución de la intensidad de la sinapsis durante períodos cortos o largos que se produce después de determinados perfiles de actividad neuronal. Es un factor crucial en el aprendizaje y la memoria.

Polarización dinámica: principio según el cual la información contenida en una neurona fluye en una dirección única y predecible.

Potasio (K⁺): ión cargado positivamente que es esencial para el funcionamiento del sistema nervioso. La concentración de potasio en el interior de la neurona en reposo es más alta que la existente en el exterior.

Potenciación: proceso mediante el cual la actividad de una neurona refuerza la intensidad de la conexión sináptica con su blanco. La potenciación de largo plazo es un aumento persistente (que puede durar horas o días) de la respuesta sináptica en una neurona postsináptica después de la estimulación reiterada de la neurona presináptica.

Potencial de acción: señal eléctrica transiente que tiene una amplitud aproximada de 0,1 voltio y una duración de 1 a 2 milisegundos. Se propaga a lo largo del axón hacia

la terminal presináptica de la neurona sin pérdida ni disminución. En la terminal presináptica desencadena la liberación del neurotransmisor sobre las neuronas blanco.

Potencial de membrana: véase **potencial de membrana en reposo**.

Potencial de membrana en reposo: diferencia de carga eléctrica entre la superficie interna y la externa de una membrana celular nerviosa que tiene como consecuencia una distribución desigual de los iones de sodio, potasio y cloro. En la mayor parte de las células nerviosas de los mamíferos, el potencial de reposo está comprendido entre -60 y -70 milivoltios.

Potencial sináptico: cambio gradual de potencial en la membrana de una célula postsináptica generado por una señal, química por lo general, proveniente de una neurona presináptica. Un potencial sináptico puede ser excitatorio o inhibitorio. Si tiene intensidad suficiente, el potencial sináptico excitatorio genera un potencial de acción en la célula postsináptica. Así, el potencial sináptico es un paso intermedio que vincula el potencial de acción de la célula presináptica con el potencial de acción de la postsináptica.

Primer mensajero: neurotransmisor u hormona que se une a un receptor de la superficie celular y activa una sustancia química (**segundo mensajero**) en el interior de la célula.

Prión (agente infeccioso proteico): clase reducida de proteínas infecciosas que pueden adoptar dos formas funcionales distintas: la recesiva, que permanece inactiva o tiene un papel fisiológico ordinario, y la dominante, que se autopropaga y es tóxica para las células nerviosas. En su forma dominante, los priones pueden causar enfermedades degenerativas del sistema nervioso como el mal de la vaca loca (encefalitis espongiforme bovina) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los seres humanos.

Proceso mental superior: proceso neuronal que se produce fuera de las regiones sensoriales o motoras primarias.

Procesos: término antiguo que se utilizaba para referirse a las prolongaciones de una neurona, en las cuales pueden desarrollarse sinapsis. (Véase **axón**; **dendrita**.)

Promotor: sitio específico para cada gen del ADN al que se unen las proteínas reguladoras, que así activan o desactivan el gen.

Propagación: 1) proceso por el cual se trasladan los impulsos nerviosos en la neurona; 2) en los priones, proceso por el cual se perpetúa una forma de prión.

Proteína: molécula de gran tamaño formada por una o varias cadenas de aminoácidos dispuestos en una estructura tridimensional. Las proteínas desempeñan funciones reguladoras, estructurales y catalíticas en los procesos biológicos.

Proteína quinasa: enzima que cataliza la fosforilación de otras proteínas y modifica así su función.

Proteína quinasa A: blanco del monofosfato de adenosina cíclico y enzima que interviene en la fosforilación de proteínas. Está compuesta por cuatro subunidades: dos de ellas son reguladoras e inhiben la acción de las dos subunidades catalizadoras. La subunidad catalizadora causa la fosforilación de otras enzimas.

Psicología gestáltica: escuela de psicología cuyo tema de interés principal era la percepción visual. Hizo hincapié en el hecho de que la percepción es producto de una reconstrucción de la información sensorial en el cerebro, fundamentada en el análisis de las relaciones entre un objeto y su entorno.

Psiquiatría: disciplina que estudia las funciones mentales normales y anormales. La psiquiatría clínica se ocupa de enfermedades tales como la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad y el abuso de drogas.

- Quanto:** pequeño paquete que contiene aproximadamente 5.000 moléculas de neurotransmisores y que se libera en la terminal presináptica del axón. Los quanta se alojan en las vesículas sinápticas. (Véase **transmisión sináptica**; **vesícula sináptica**.)
- Receptor:** proteína especializada de la célula presináptica que reconoce el neurotransmisor liberado por ésta y se une a él. Todos los receptores de transmisores químicos desempeñan dos funciones: reconocen los transmisores y llevan a cabo una función efectora en la célula. Por ejemplo, pueden intervenir en la apertura de canales iónicos o en la activación de segundos mensajeros. Según las funciones que desempeñan, los receptores se dividen en dos grandes categorías: receptores ionotrópicos y metabotrópicos. (Véase **receptor ionotrópico**; **receptor metabotrópico**.)
- Receptor AMPA** (ácido alfa amino-3 hidroxil-5 metiloxazol-4 propiónico): uno de los dos tipos de receptores postsinápticos del glutamato. Se activa en respuesta a una transmisión sináptica normal. (Véase **receptor NMDA**.)
- Receptor ionotrópico:** proteína que hace de puente sobre la membrana superficial de la célula y que contiene un sitio de unión al transmisor y un canal por el cual pueden pasar los iones. La unión con el transmisor apropiado abre y cierra directamente el canal para que los iones pasen. (Véase **canal activado por transmisores**; cf. **receptor metabotrópico**.)
- Receptor metabotrópico:** proteína de la superficie celular que se une a un transmisor o a una hormona (primer mensajero) y luego activa una sustancia química en el interior de la célula (segundo mensajero), la cual inicia la respuesta global de la célula. (Cf. **receptor ionotrópico**.)
- Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato):** uno de los dos tipos de receptores postsinápticos del glutamato que se comentan en este libro. Este receptor desempeña un papel fundamental en la potenciación de largo plazo. (Cf. **receptor AMPA**.)
- Receptor postsináptico:** véase **receptor**.
- Reclutamiento:** proceso mediante el cual se reúnen los diversos componentes necesarios para determinada vía bioquímica de tal modo que las reacciones químicas involucradas puedan producirse en secuencia.
- Reflejo:** respuesta involuntaria a un estímulo, que no es producto del aprendizaje. En el caso de los reflejos espinales, la médula espinal interviene en su expresión, sin que medie ningún mensaje al cerebro. (Cf. **atención voluntaria**.)
- Reflejo espinal:** movimiento involuntario desencadenado por la entrada de estímulos sensoriales y generado por un circuito neural restringido a la médula espinal.
- Replicación:** formación de copias de ADN de doble hebra. Las dos hebras de ADN se separan y se hace una copia de cada una de ellas, que actúan como patrón o hebra madre. Las nuevas hebras generadas, llamadas hebras hijas, son complementarias de las originales.
- Represor:** proteína de regulación que se une al promotor e impide la activación de un gen.
- Resonancia magnética nuclear:** técnica no invasiva de diagnóstico que utiliza un imán de gran potencia para obtener imágenes de sujetos vivos. Se la utiliza para ver estructuras cerebrales.
- Resonancia magnética nuclear funcional (RMNF):** técnica no invasiva de diagnóstico por imágenes que utiliza un imán de gran potencia para detectar modificaciones en el torrente sanguíneo y el consumo de oxígeno del cerebro. El flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno aumentan en las regiones de mayor actividad neuronal, por ejemplo, durante la realización de una tarea cognitiva.

- Respuesta condicionada:** respuesta causada por el estímulo condicionado en el condicionamiento clásico. Es similar a la respuesta originada por el estímulo no condicionado. (Véase **condicionamiento clásico**.)
- Retroalimentación inhibitoria:** circuito en el que una neurona excita una interneurona inhibitoria, la cual se conecta a su vez con la primera e inhibe su acción. Constituye una forma de autorregulación.
- Segundo mensajero:** sustancia química producida en el interior de la célula cuando un neurotransmisor se une a un tipo particular de receptor superficial. El AMP cíclico es un segundo mensajero muy común en las neuronas. (Cf. **primer mensajero**; véase también **AMP cíclico**; **receptor metabotrópico**.)
- Señal:** cambio en el potencial de la membrana de una neurona postsináptica a resultas de la acción de una neurona presináptica o de la activación de un receptor sensorial. Hay dos tipos de señales: 1) las locales, que son potenciales sinápticos, están restringidas en el espacio y no se propagan activamente y 2) señales que son potenciales de acción y como tales se propagan a lo largo de todo el axón hasta las terminales sinápticas. Tienen características específicas en todo el sistema nervioso, pues el “mensaje” que transmiten depende exclusivamente de la vía en la que está ubicada la neurona.
- Sensación:** impresión táctil, de dolor, visual, auditiva, olfativa o gustativa.
- Sensibilización:** tipo de aprendizaje no asociativo en el cual la exposición a un estímulo nocivo genera una respuesta refleja más intensa a otros estímulos, incluso a los inocuos. (Véase **facilitación heterosináptica**.)
- Serotonina:** neurotransmisor cerebral modulador que interviene en la regulación de los estados de ánimo y está vinculado con la depresión, la ansiedad, la ingesta de alimentos y los impulsos violentos.
- Sinapsis:** sitio especializado para la comunicación entre dos neuronas. Está compuesta por tres elementos: la terminal presináptica, la célula postsináptica y una zona de oposición, la hendidura sináptica, que queda entre los dos elementos anteriores. Según la naturaleza de esta zona de oposición, se pueden catalogar las sinapsis en químicas o eléctricas, pues en cada una de ellas se utiliza un mecanismo diferente para la transmisión sináptica.
- Sinapsis eléctrica:** región en la que una neurona se conecta con otra y transmite señales por medio de una corriente eléctrica que fluye a través de un empalme entre las dos. (Cf. **sinapsis química**.)
- Sinapsis química:** sitio en el cual una neurona libera una señal química (neurotransmisor) que se liga a los receptores de una neurona contigua excitando o inhibiendo a la célula que recibe la señal. (Véase **sinapsis eléctrica**.)
- Sistema motor:** parte del sistema nervioso que interviene en el movimiento y otras funciones activas. Se lo concibe en oposición al sistema sensorial, que recibe y procesa los estímulos.
- Sistema nervioso autónomo:** una de las grandes divisiones del sistema nervioso periférico. Controla las vísceras, los músculos lisos y las glándulas exócrinas, y actúa como mediador en el control involuntario del ritmo cardíaco, la presión arterial y la respiración.
- Sistema nervioso central:** una de las grandes divisiones del sistema nervioso, junto con el **sistema nervioso periférico**. Comprende el cerebro y la médula espinal. Si bien son distintos desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso central y el periférico tienen interconexiones funcionales.
- Sistema nervioso periférico:** parte del sistema nervioso que abarca el sistema nervioso autónomo, en cuyas actividades motoras o autónomas intervienen neuronas que

están situadas fuera de la médula espinal y el tallo cerebral. Tiene conexión funcional con el sistema nervioso central. (Cf. **sistema nervioso central**.)

Sistema somatosensorial: sistema sensorial que se ocupa de las sensaciones de la piel y la superficie corporal (táctiles, vibratorias, de presión y de dolor). También brinda información sobre la posición de los miembros. Las señales se transmiten desde el sistema nervioso periférico al cerebro.

Sistema visual: vía sensorial que se extiende desde la retina hasta la corteza: detecta estímulos ambientales y genera una imagen del mundo externo.

Sodio (Na⁺): ión cargado positivamente que es esencial para el funcionamiento del sistema nervioso. La concentración de sodio en el interior de una neurona en reposo es menor que la registrada fuera de ella.

Tálamo: uno de los principales centros de relevo del cerebro, que procesa la mayor parte de la información sensorial que llega al córtex desde los diversos sistemas sensoriales y que también procesa información motora que va de las cortezas motoras a los músculos.

Tallo cerebral o encefálico: término que se aplica a tres estructuras anatómicas: la médula, la protuberancia anular y el mesencéfalo, ubicadas todas en la base del cerebro, sobre la médula espinal. En el tallo encefálico se procesan las sensaciones provenientes de la piel y las articulaciones de la cabeza, el cuello y la cara, así como las correspondientes a sentidos especializados como el oído, el gusto y el equilibrio. Además, interviene en ciertas funciones vitales como la respiración, el ritmo cardíaco y la digestión. Los nervios craneales transmiten las señales sensoriales que llegan al tallo y las motoras que salen de él. (Véase **cerebro**).

Teoría celular: idea propuesta en la década de 1830 por los anatomistas Jakob Schleiden y Theodore Schwann, que postula que todos los tejidos vivos y los órganos de los animales comparten una unidad estructural y funcional común –la célula–, y, también, que todas las células provienen de otras células.

Teoría química de la transmisión sináptica: teoría que postula la acción de ciertas sustancias químicas denominadas neurotransmisores en calidad de mediadores de la transmisión sináptica entre neuronas.

Terminal presináptica: área terminal del ápice del axón de una neurona presináptica desde la cual se liberan los neurotransmisores contenidos en las vesículas sinápticas hacia la célula postsináptica (en las sinapsis químicas). En las sinapsis eléctricas, esa zona se conecta a la célula postsináptica mediante empalmes eléctricos.

Terminal sináptica: véase **terminal presináptica**.

Tomografía por emisión de positrones (PET): técnica de tomografía computada para obtener imágenes de funciones cerebrales en organismos vivos. Si bien no difiere conceptualmente de las técnicas de resonancia magnética funcional, este método utiliza moléculas radiactivas para sondear actividades cerebrales específicas, como el flujo sanguíneo y el metabolismo. (Véase **resonancia magnética nuclear funcional**.)

Traducción: síntesis de proteínas a partir del ARN mensajero, guiada por el código genético.

Transcripción: producción de ARN a partir de un patrón de ADN.

Transgen: gen foráneo que se ha introducido en el genoma de otro organismo.

Transgénesis: introducción de genes de un organismo en el genoma de otro, de modo que esos genes puedan pasar a la progenie.

Transmisión sináptica: mecanismo químico o eléctrico mediante el cual una neurona ejerce influencia sobre la excitabilidad de otra. La transmisión sináptica quí-

mica entraña la liberación de un neurotransmisor por parte de la célula presináptica, el cual actúa sobre los receptores de la célula postsináptica. La transmisión sináptica eléctrica implica el flujo de corriente a través del empalme entre dos neuronas.

Transmisor: véase **neurotransmisor**.

Vesícula sináptica: saco rodeado por una membrana que contiene alrededor de 5.000 moléculas de neurotransmisores, cuya liberación en la terminal presináptica es cuántica: se liberan todas las moléculas o no se libera ninguna. (Véase **quanto**; **transmisión sináptica**.)

Vía colateral de Schaffer: vía del hipocampo que interviene en el almacenamiento de la memoria explícita y que sirvió, por ende, como importante modelo experimental de los cambios sinápticos esenciales para la memoria.

Notas y fuentes de información

Estas notas fueron ideadas para remitir al lector a las fuentes de las citas y otras referencias, y también para darle a conocer otras fuentes de información.

PREFACIO

Dos fueron los artículos que dieron a conocer la estructura del ADN y lo que ésta implicaba para la replicación: J. D. Watson y F. H. C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171, 1953, pp. 737-738, y J. D. Watson y F. H. C. Crick, "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature* 171, 1953, pp. 964-967.

Éstos son los datos de la primera edición de nuestro libro de texto: E. R. Kandel y J. H. Schwartz, *Principles of neural science*, Nueva York, Elsevier, 1981 [trad. esp.: *Principios de neurociencia*, Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 2001].

Algunos pormenores autobiográficos que relato en este libro figuran también muy sucintamente en la conferencia que pronuncié cuando recibí el Premio Nobel, publicada con el siguiente título: *The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses*, *Les Prix Nobel*, Estocolmo, Almquist & Wiksell International, 2001.

LA MEMORIA INDIVIDUAL Y LA BIOLOGÍA DEL ALMACENAMIENTO DE LOS RECUERDOS

Puede hallarse una exposición acerca de los viajes mentales a través del tiempo en D. Schacter, *Searching for memory: the brain, the mind and the past*, Nueva York, Basic Books, 1996 [trad. esp.: *En busca de la memoria. El cerebro, la mente y el pasado*, Barcelona, Grupo Zeta, 1999].

Hay dos libros excelentes que relatan cómo nacieron la genética y la biología molecular: H. F. Judson, *The eighth day of creation*, Nueva York, Simon & Schuster, 1979 [trad. esp.: *El octavo día de la creación*, México, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 1987], y F. Jacob, *The logic of life: a history of heredity*, Nueva York, Pantheon, 1982, y François Jacob [trad. esp.: *La lógica de lo viviente*, Barcelona, Tusquets, 1999].

En L. Squire y E. R. Kandel, *Memory: from mind to molecules*, Nueva York, Scientific American Books, 1999, se analiza la biología de la memoria.

Los cuatro libros que cito a continuación son particularmente valiosos para la historia de la biología: C. Darwin, *On the origin of species* [1859], Cambridge, MA, Harvard University Press, 1964 [trad. esp.: *El origen de las especies por medio de la selección natural*, trad. de Antonio de Zulueta, Biblioteca Virtual Cervantes]; E. Mayr, *The growth of biological thought: diversity, evolution and inheritance*, Cambridge, MA, Belknap, 1982; R. Dawkins, *The ancestor's tale: a pilgrimage to the dawn of evolution*, Nueva York, Houghton Mifflin, 2004 [trad. esp.: *El cuento del antepasado*, Antoni Bosch editor (de próxima aparición)]; y S. J. Gould, "Evolutionary theory and human origins", en K. J. ISELLVACHER (ed.), *Medicine, science, and society*, Nueva York, Wiley, 1984.

Puede hallarse una exposición técnica sobre el nacimiento de la nueva ciencia de la mente en T. D. Albright, T. M. Jessel, E. R. Kandel y M. I. Posner, "Neural science: a century of progress and the mysteries that remain", *Neuron* (suplemento) 25(S2), 2000, pp. 1-55, así como en el libro ya citado de E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessel, *Principios de neurociencia*.

Otros datos que figuran en este capítulo provienen de Y. Dudai, *Memory from A to Z*, Oxford, Oxford University Press, 2002.

INFANCIA EN VIENA

Dos libros tuvieron gran influencia sobre la exposición que hago acerca de la historia de los judíos vieneses: G. E. Berkley, *Vienna and its Jews: The tragedy of success 1880s-1980s*, Cambridge, MA, Abt Books, 1988, y C. E. Schorske, *Fin de siècle Vienna: politics and culture*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1980. Del libro de Berkley proviene la cita "lo que los vieneses se las arreglaron para hacer de la noche a la mañana" (p. 45), así como los comentarios de William Johnston acerca de Viena (p. 75), el de Hans Ruzicka (p. 303) y el editorial del *Reichspost* (p. 307). La reseña que hizo Schorske sobre la explosión cultural de Viena en 1900 ya es un clásico. La cita sobre la cultura de la clase media puede hallarse en la página 298 de esta segunda fuente de información.

Acerca de las expectativas de Hitler con respecto al *Anschluss*, véanse I. Kershaw, *Hitler, 1936-1945: Nemesis*, Nueva York, W. W. Norton, 2000 [trad. esp.: *Hitler 1936-1945*, Barcelona, Península, 2002], y E. B. Bukey, *Hitler's Austria: popular sentiment in the nazi era, 1938-1945*, Chapel Hill, University of North Carolina Press, 2000.

Los datos acerca de la reunión del cardenal Innitzer con Hitler provienen de G. Brook-Shepherd, *Anschluss*, Londres, Macmillan, 1963, pp. 201-202. También se comenta ese encuentro en el libro de Berkley, *Vienna and its Jews* (p. 323) y en el de Kershaw *Hitler* (pp. 81-82).

La descripción de Viena en 1938 que hace Carl Zuckmayer fue tomada de su autobiografía, *Als Wärs ein Stück von Mir*, Frankfurt, Fischer Taschenbuch Verlag, 1966, p. 84, la traducción al inglés es mía. Se ha publicado una versión en inglés de este libro, titulada *A part of myself: Portrait of an epoch*, traducida por Richard y Clara Winston, Nueva Cork, Carroll & Graf, 1984.

Con respecto a las ambiciones y los méritos de Hitler como pintor, véase P. Schjeldahl, "The Hitler show", *The New Yorker*, 1 de abril de 2002, p. 87.

En cuanto a la apropiación de bienes por parte de los vecinos, véase T. Walzer y S. Templ, *Unser Wien: "Arisierung" auf Österreichisch*, Berlín, Aufbau-Verlag, 2001, p. 110.

Con respecto al papel que cumplió la Iglesia Católica fomentando el antisemitismo, se puede consultar el libro de F. Schweitzer, *Jewish-Christian encounters over the centuries: symbiosis, prejudice, Holocaust, dialogue*, ed. por M. Perry, Nueva York, P. Lang, 1994, esp. pp. 136-137.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen del archivo de mi padre en la *Kultusgemeinde* de Viena y de los siguientes textos:

- Applefeld, A., "Always, darkness visible", *New York Times*, 27 de enero de 2005, p. A25.
- Beller, S., *Vienna and the Jews, 1867-1938: a cultural history*, Cambridge, Cambridge University Press, 1989.
- Clare, G., *Last waltz in Vienna*, Nueva York, Avon, 1983, esp. pp. 176-177.
- Freud, S., *The psychopathology of everyday life*, trad. al inglés de James Strachey, 1901, Nueva York, W. W. Norton, 1989 [trad. esp.: *Psicopatología de la vida cotidiana*, en *Obras completas*, trad. directa del alemán por Luis López Ballesteros, Madrid, Biblioteca Nueva, y ediciones posteriores, e igual título, en *Obras Completas*, trad. de J. L. Etcheverry, Buenos Aires, Amorrortu].
- Geyde, G. E. R., *Betrayal in Central Europe: Austria and Czechoslovakia. The fallen bastions*, Nueva York, Harper & Brothers, 1939, esp. p. 284.
- Kamper, E., "Der schlechte Ort zu Wien: Zur Situation der Wiener Juden von dem Anschluss zum Novemberprogramm 1938", en *Der Novemberprogramm 1938: Die 'Reichskristallnacht' in Wien*, Viena, Wienkultur, 1988, esp. p. 36.
- Lee, A., "La ragazza", *The New Yorker*, 16-23 de febrero de 2004, pp. 174-187, esp. p. 176.
- Lesky, E., *The Vienna Medical School of the nineteenth century*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1976.
- McCragg, W. O., Jr., *A history of the hapsburg Jews, 1670-1918*, Bloomington, Indiana University Press, 1992.
- Neusner, J. A., *A life of Yohanan ben Zaggai: ca. 1-80 C.E.*, 2ª ed., Leiden, Brill, 1970.
- Pulzer, P., *The rise of political anti-semitism in Germany and Austria*, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1988.
- Sachar, H. M., *Diaspora: an inquiry into the contemporary Jewish world*, Nueva York, Harper & Row, 1985.
- Schütz, W., "The medical faculty of the University of Vienna sixty years following Austria's annexation", *Perspectives in Biology and Medicine* 43, 2000, pp. 389-396.
- Spitzer, L., *Hotel Bolivia*, Nueva York, Hill & Wang, 1998.
- Stern, F., *Einstein's german world*, Princeton, NJ, Princeton University Press, 1999.
- Weiss, D. W., *Reluctant return: a survivor's journey to an Austrian town*, Bloomington, Indiana University Press, 1999.
- Zweig, S., *World of yesterday*, Nueva York, Viking, 1943 [trad. esp.: *El mundo de ayer. Autobiografía*, Buenos Aires, Editorial Claridad, 1942].

FORMACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

El lector podrá hallar una descripción de las motivaciones académicas de los emigrados vieneses en G. Holton y G. Sonnert; "What happened to Austrian refugee children in America?", en *Ästerreichs Umgang mit dem Nationalsozialismus*, Viena, Springer Verlag, 2004.

La *Yeshivah* de Flatbush se ha convertido en la escuela judía más grande de los Estados Unidos y sigue siendo una de las mejores. En 1927, los fundadores le solicitaron al doc-

tor Joel Braverman, educador excepcional, que la dirigiera. Contrató a muchos docentes destacados que hablaban hebreo, oriundos de lo que entonces era Palestina y Europa, e inició así un cambio radical en la educación judía dentro de los Estados Unidos. Tres eran los ejes de la nueva formación. Primero, en lugar de impartir la enseñanza religiosa —que constituía la mitad del programa de estudios— en inglés o yídish, lenguas comunes entre los inmigrantes judíos de aquel entonces, Braverman se empeñó en que las clases se desarrollaran exclusivamente en hebreo, lengua que muy pocos hablaban fuera de Palestina. La *Yeshiva* de Flatbush fue así la primera institución que practicó el principio de que “el hebreo se enseña en hebreo”. En segundo lugar, se otorgaba igual importancia al programa secular, a cargo de un cuerpo docente excelente que daba las clases en inglés. Por último, la escuela tenía tendencias modernas y un número casi igual de alumnas mujeres que de varones. Más tarde, muchas otras escuelas siguieron sus pasos. Puede hallarse una historia de esta institución en Jodi Bodner DuBow (ed.), *The Yeshivah of Flatbush: the first seventy-five years*, Brooklyn, Yeshivah of Flatbush, 2002.

La escuela secundaria Erasmus Hall fue fundada en 1787. Con veintiséis alumnos inscritos en su primer año de vida, fue la primera escuela secundaria aprobada por la Regencia de la Universidad del Estado de Nueva York. Llamada con frecuencia “madre de las escuelas secundarias”, inició el desarrollo del sistema secundario de enseñanza en el estado de Nueva York. El edificio original, que aún se conserva en el centro del campus, fue construido en el mismo año de la fundación con aportes de John Jay, Aaron Burr y Alexander Hamilton. La historia de la escuela se relata en Rita Rush (ed.), *The chronicles of Erasmus Hall High School*, Nueva York, Board of Education, 1987. El anuario correspondiente a mi promoción, la de 1948, fue también una valiosa fuente de información para este capítulo.

El Harvard College fue fundado en Cambridge, Massachusetts, en 1636. Durante los años en que estuve en Harvard, su director era James Bryant Conant, químico de primera línea y autor de reformas de importancia que garantizaron la calidad intelectual de la institución. La primera reforma fue la creación de un sistema de comisiones *ad hoc* integradas por académicos independientes, encargadas de evaluar los antecedentes de los candidatos a profesores titulares. De esa manera, se garantizaba que la idoneidad académica fuera el fundamento para ocupar una cátedra, en lugar de la posición social u otros factores. La segunda reforma fue la creación del Programa Nacional de Becas, que instituía dos becas completas para dos estudiantes de cada estado de la Unión, medida que garantizaba a la vez la diversidad geográfica y la excelencia de los alumnos. En tercer lugar, Conant instauró un programa de formación general que exigía a los alumnos seguir cursos de ciencias y de humanidades, asegurando así que tuvieran una formación humanística. Por último, firmó un convenio con el Radcliffe College que les permitía a las alumnas de esa institución de mujeres asistir a las clases de Harvard. Véanse al respecto H. Hawkins, *Between Harvard and America: the educational leadership of Charles W. Eliot*, Nueva York, Oxford University Press, 1972, y R. A. McCaughey, “The transformation of American academic life: Harvard University 1821-1892”, *Perspectives in American History* 8, 1974, pp. 301-305.

Con respecto a Freud, pueden consultarse dos obras: P. Gay, *Freud: A life of our time*, Nueva York, W. W. Norton, 1988 [trad. esp.: *Freud. Una vida de nuestro tiempo*, Buenos Aires, Paidós, 1989], y E. Jones, *The life and work of Sigmund Freud*, 3 vols., Nueva York, Basic Books, 1952-1957 [trad. esp.: *Vida y obra de Sigmund Freud*, 3 vols., Barcelona, Paidós, 1996].

Se expone y debate el conductismo en E. Kandel, *Cellular basis of behavior: an introduction to behavioral neurobiology*, San Francisco, Freeman, 1976; J. A. Gray, *Ivan Pavlov*,

Nueva York, Penguin Books, 1981, y G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis' conditioning and learning*, 2ª ed., Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1961.

Para este capítulo también se consultaron las siguientes obras:

Freud, S., *Beyond the pleasure principle* [1922, trad. al inglés de James Strachey], Nueva York, Livernight, 1950, cita en p. 83 [trad. esp.: *Más allá del principio del placer*, en *Obras completas*, traducción directa del alemán por Luis López Ballesteros, Madrid, Biblioteca Nueva, y ediciones posteriores, e igual título, en *Obras Completas*, trad. de J. L. Etcheverry, Buenos Aires, Amorrortu].

Kandel, E., "Carl Zuckmayer, Hans Carossa, y Ernst Jünger: A study of their attitude toward National Socialism", Senior thesis, Harvard University, junio de 1952.

Stern, F., *Dreams and delusions*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1987.

—, *Einstein's german world*, Princeton, NJ, Princeton University Press, 1999.

Vietor, K., *Georg Büchner*, Berna, A. Francke AG Verlag, 1949.

—, *Goethe*, Berna, A. Francke AG Verlag, 1949.

—, *Der Junge Goethe*, Berna, A. Francke AG Verlag, 1950.

UNA CÉLULA POR VEZ

Acera del psicoanálisis y el funcionamiento del cerebro, pueden consultarse los siguientes artículos: L. S. Kubie, "Some implications for psychoanalysis of modern concepts of the organization of the brain", *Psychoanalytic Quarterly* 22, 1953, pp. 21-68; M. Ostow, "A psychoanalytic contribution to the study of brain function", I: "The frontal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 32, 1954, pp. 317-338, y M. Ostow, "A psychoanalytic contribution to the study of brain function". II: "The temporal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 24, 1955, pp. 383-423.

En los libros que se citan a continuación, se hace una historia de la teoría celular y de la doctrina neuronal: E. Mayr, *The growth of biological thought: diversity, evolution and inheritance*, Cambridge, MA, Belknap, 1982; P. Mazzeo, *The hidden structure: the scientific biography of Camillo Golgi*, Oxford, Oxford University Press, 1999, y G. M. Shepherd, *Foundations of the neuron doctrine*, Nueva York, Oxford University Press, 1991.

Sherrington rememoró la figura de Cajal en un ensayo titulado "A memorial on Ramón y Cajal", publicado originalmente en D. F. Cannon (ed.), *Explorers of the human brain: the life of Santiago Ramón y Cajal*, Nueva York, Henry Schuman, 1949. Ese artículo fue reproducido luego en J. C. Eccles y W. C. Gibson, *Sherrington: his life and thought*, Berlín, Springer Verlag, 1979. La cita que comienza "al describir lo que veía en el microscopio" fue tomada de la p. 204; la que habla de "las vívidas descripciones antropomórficas..." de Cajal, proviene de las pp. 204 y 205, y la que comienza con la pregunta "¿Sería acaso excesivo afirmar que fue el más grande de todos los neuroanatomistas?" se encuentra en la p. 203 de este último libro.

Las memorias de Cajal, tituladas *Recuerdos de mi vida*, fueron traducidas al inglés en 1937 por E. H. Craigie y J. Cano, y se publicaron en *Am. Philos. Soc. Mem.* 8. Allí, Cajal compara las células con una "selva adulta" y habla de sí mismo y de Golgi como "hermanos siameses". El discurso pronunciado por Golgi cuando recibió el Premio Nobel se reprodujo en sus *Opera Omnia*, ed. por L. Sala, E. Veratti y G. Sala, Milán, Hoepli, 1929, vol. 4) y fue traducido al inglés con el título "The neuron theory: theory

and facts”, en *Nobel Lectures: Physiology and Medicine, 1901-1921*, ed. de la Nobel Foundation, Amsterdam, Elsevier, 1967.

Hodgkin escribió acerca de la envidia en el ámbito científico en su “Autobiographical essay”, publicado en *The history of neuroscience in autobiography*, ed. por L. R. Squire, Washington, DC, Society for Neuroscience, 1996, vol. 1 (la cita que transcribí en este capítulo en p. 254). El comentario de Darwin acerca de este mismo tema figura en R. K. Merton, “Priorities in scientific discovery: a chapter in the sociology of science”, *Am. Soc. Rev.* 22, 1957, pp. 635-659.

El lector podrá completar su información sobre la vida y las investigaciones de Sherrington en C. Sherrington, *The integrative action of the nervous system*, New Haven, Yale University Press, 1906, y en R. Granit, *Charles Scott Sherrington: a biography of the neurophysiologist*, Garden City, NY, Doubleday, 1966.

Los comentarios de Robert Holt sobre Freud figuran en la p. 17 de F. J. Sulloway, *Freud, biologist of the mind*, Nueva York, Basic Books, 1979. Los comentarios del propio Freud acerca de ese período feliz de su vida se citan en W. R. Everdell, *The first moderns*, Chicago, University of Chicago Press, 1997, p. 131.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Cajal, S. R., “The Croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux”, *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894, pp. 444-467.

—, *Histologie du système nerveux de l’homme et des vertèbres*, 2. vols., Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1909-1911.

—, *Neuron theory or reticular theory: objective evidence of the anatomical unity of nerve cells*, trad. al inglés de M. U. Purkiss y C. A. Fox, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1954.

—, “History of the synapse as a morphological and functional structure”, en *Golgi Centennial Symposium: Perspectives in Neurobiology*, ed. por M. Santini, Nueva York, Raven Press, 1975, pp. 39-50.

Freud, S., *New introductory lectures on psychoanalysis* [1933, trad. al inglés de James Strachey], Nueva York, W. W. Norton, 1965 [trad. esp.: *Algunas nuevas conferencias de introducción al psicoanálisis*, en la trad. de López Ballesteros y en la de Etcheverry antes citadas].

Kandel, E. R., J. H. Schwartz y T. M. Jessell, *Principles of neural science*, 4ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, 2000 [trad. esp.: *Principios de neurociencia*, Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2001].

Katz, B., *Electrical excitation of nerve*, Londres, Oxford University Press, 1939.

Reuben, P., “Harry Grundfest –January 10, 1904 - October 10, 1983”, *Biog. Mem. Natl. Acad. Sci.* 66, 1995, pp. 151-166.

HABLA LA CÉLULA NERVIOSA

Adrian hizo una elegante exposición acerca de los impulsos en *The basis of sensation: the action of the sense organs*, Londres, Christopher, 1928). Las descargas motoras se analizan en E. D. Adrian y D. W. Bronk, “The discharge of impulses in motor nerve fibers”, Part I: “Impulses in single fibers of the phrenic nerve”, *J. Physiol.* 66, 1928, pp. 81-101. La cita que comienza “las fibras motoras” proviene de la p. 98 de este artículo. Las palabras de Lord Adrian sobre Sherrington están citadas en un libro de J. C. Eccles y W. C. Gibson, *Sherrington: his life and thought*, Berlín, Springer Verlag, 1979, p. 84.

Puede hallarse una descripción de los notables aportes de Hermann Helmholtz sobre la conducción del impulso nervioso, la percepción y la inferencia inconsciente en E. G. Boring, *A history of experimental psychology*, 2ª ed., Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1950.

Las investigaciones de Julius Bernstein se describen en A. L. Hodgkin, *The conduction of the nervous impulse*, Liverpool, Liverpool University Press, 1967; A. Huxley, "Electrical activity in the nerve: the background up to 1952", en G. Waxman, J. D. Kocsis, y P. K. Stys (eds.), *The axon: structure, function and pathophysiology*, Nueva York, Oxford University Press, 1995, pp. 3-10; B. Katz, *Nerve, muscle, synapse*, Nueva York, McGraw-Hill, 1966, y S. M. Schuetze, "The discovery of the action potential", *Trends in Neuroscience* 6, 1983, pp. 164-169.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Adrian, E. D., *The mechanism of nervous action: electrical studies of the neuron*, Londres, Oxford University Press, 1932.

Bernstein, J., "Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents", *Pflügers Arch* 92, 1902, pp. 521-562. Hay traducción al inglés en G. R. Kepner (ed.), *Cell membrane permeability and transport*, Stroudsburg, PA, Hutchinson & Ross, 1979, pp. 184-210.

Doyle, D. A., J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait y R. MacKinnon, "The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity", *Science* 280, 1998, pp. 69-77.

Galvani, L., *Commentary on the effect of electricity on muscular motion*, trad. al inglés de Robert Montraville Green, Cambridge, MA, E. Licht, 1953. (Se trata de la traducción de una edición de 1933 del original de Galvani, *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius*.)

Hodgkin, A. L., *Chance and Design*, Cambridge, Cambridge University Press, 1992.

—, "Autobiographical essay", en *The history of neuroscience in autobiography*, ed. por L. R. Squire, Washington DC, Society of Neuroscience, 1996, vol. 1, pp. 253-292.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley, "Action potentials recorded from inside a nerve fibre", *Nature* 14, 1939, pp. 710-711.

Young, J. Z., "The functioning of the giant nerve fibers of the squid", *J. Exp. Biol.* 15, 1938, pp. 170-185.

CONVERSACIONES ENTRE CÉLULAS NERVIOSAS

Grundfest siguió creyendo en la "chispa" durante mucho tiempo, incluso después de que Eccles y casi todos los otros neurofisiólogos se hubieran convencido de la naturaleza química de la transmisión sináptica. En septiembre de 1954, un año antes de que yo llegara a su laboratorio, cambió su opinión en el curso de un importante simposio sobre los impulsos nerviosos. En esa ocasión escribió: "Eccles ha adoptado en los últimos tiempos la opinión de que esta transmisión [entre una célula nerviosa y otra] está mediada por sustancias químicas. Algunos nos opusimos a esa opinión. [...] Tal vez nos hayamos equivocado", en D. Nachmansohn y H. H. Merritts (eds.), *Nerve impulses; trans-actions*, Nueva York, Josiah Macy Jr. Foundation, 1956, p. 184.

Se presenta una historia de la transmisión sináptica en W. M. Cowan y E. R. Kandel, "A brief history of synapses and synaptic transmission", en W. M. Cowan, T. C. Südhof y C. F. Stevens (eds.), *Synapses*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2000, pp. 1-87.

Bernard Katz relata su llegada a Gran Bretaña en “To tell the truth, sir, we do it because it’s amusing!”, en L. R. Squire (ed.), *The history of neuroscience in autobiography*, Washington DC, Society of Neuroscience, 1996, vol. 1, pp. 348-381 (cita en p. 373).

Quien se interese por los comentarios de Eccles sobre Popper, puede consultar su artículo “Under the spell of the synapse”, en F. G. Worden, J. P. Swazey y G. Adelman (eds.), *The neurosciences: paths of discovery*, Cambridge, MA, MIT Press, 1976, pp. 159-180 (las citas en las pp. 162 y 163). Pueden hallarse recuerdos de otros científicos sobre la historia de la sinapsis y la controversia acerca de la “chispa” y el “caldo” en S. R. Cajal, *Recollections of my life*, trad. al inglés de E. H. Craigie y J. Cano, *Am. Philos. Soc. Mem.* 8, 1937; H. H. Dale, “The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission”, *Pharmacol. Rev.* 6, 1954, pp. 7-13; O. Loewi, *From the workshop of discoveries*, Lawrence, University of Kansas Press, 1953. Paul Fatt hizo una reseña de la transmisión sináptica en “Biophysics of junctional transmission”, *Physiol. Rev.* 34, 1954, pp. 674-710 (mi cita en p. 704).

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Brown, G. L., H. H. Dale y W. Feldberg, “Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and eserine”, *J. Physiol.* 87, 1936, pp. 394-424.

Eccles, J. C., *Physiology of the synapses*, Berlín, Springer Verlag, 1964.

Fushpan, E. J. y D. D. Potter, “Transmission at the giant motor synapses of the crayfish”, *J. Physiol.* 145, 1959, pp. 289-325.

Grundfest, H., “Synaptic and ephaptic transmission”, en *Handbook of physiology*, Section I: *Neurophysiology*, Washington DC, American Physiological Society, 1959, pp. 147-197.

Kandel, E. R., J. H. Schwartz y T. M. Jessell, *Principles of neural science*, 4ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, 2000.

Katz, B., *Electric excitation of nerve*, Oxford, Oxford University Press, 1939.

—, *The release of neural transmitter substances*, Liverpool, Liverpool University Press, 1969.

—, “Stephen W. Kuffler”, en O. J. McMahan (ed.), *Steve: remembrances of Stephen W. Kuffler*, Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1990.

Loewi, O. y E. Navratil, “On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication X: The fate of the vagus substance”, en I. Cooke y M. Lipkin, Jr., *Cellular neurophysiology: a source book*, Nueva York, Holt, Rinehart & Winston, 1972, pp. 478-485 (original publicado en alemán en 1926).

Palay, S. L., “Synapses in the central nervous system”, *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2, (suplemento), 1956, pp. 193-202.

Popper, K. R. y J. C. Eccles, *The self and its brain*, Berlín, Springer Verlag, 1977 [trad. esp.: *El yo y su cerebro*, Barcelona, Labor, 1985].

SISTEMAS NEURONALES SIMPLES Y COMPLEJOS

Las experiencias visuales que desencadena el LSD se describen en A. L. Huxley, *The doors of perception*, Nueva York, Harper & Brothers, 1954); J. H. Jaffe, “Drugs of addiction and drug abuse”, en L. S. Goodman y A. Gilman (eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 7ª ed., Nueva York, Macmillan, 1985, y D. W. Woolley y E. N. Shaw, “Evidence for the participation of serotonin in mental processes”, *Annals N. Y. Acad. of Sci.* 66, 1957, pp. 649-665, exposición en las páginas 665-667.

Para reconstruir mis recuerdos de Wade Marshall me fueron sumamente útiles las conversaciones con William Landau, Stanley Rappaport y Tom Marshall, hijo de Wade.

Los primeros artículos de gran importancia de Marshall fueron los siguientes: R. W. Gerard, W. H. Marshall y L. J. Saul, "Cerebral action potentials", *Proc. Soc. Exp. Bio. and Med.* 30, 1933, pp. 1123-1125, y R. W. Gerard, W. H. Marshall y L. J. Saul, "Electrical activity of the cat's brain", *Arch. Neurol. and Psychiat.* 37, 1936, pp. 675-735. Entre los artículos posteriores ya clásicos, se cuentan éstos: W. H. Marshall, C. N. Woolsey y P. Bard, "Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey", *J. Neurophysiol.* 4, 1941, pp. 1-24, y W. H. Marshall y S. A. Talbot, "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity", en H. Kluver (ed.), *Visual mechanisms*, Lancaster, PA, Cattell, 1942, pp. 117-164.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Eyzaguirre, C. y S. W. Kuffler, "Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells in the lobster and crayfish", *J. Gen. Physiol.* 39, 1955, pp. 87-119.

—, "Further study of soma, dendrite and axon scitation in single neurons", *J. Gen. Physiol.* 39, 1955, pp. 121-153.

Jackson, J. H., *Selected writings of John Hughlings Jackson*, ed. por J. Taylor, Londres, Hodder & Stoughton, 1931, vol. 1.

Katz, B., "Stephen W. Kuffler", en O. J. McMahan (ed.), *Steve: remembrances of Stephen W. Kuffler*, Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1990.

Kuffler, S. W. y C. Eyzaguirre, "Synaptic inhibition in an isolated nerve cell", *J. Gen. Physiol.* 39, 1955, pp. 155-184.

Penfield, W. y E. Boldrey, "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation", *Brain* 60, 1937, pp. 389-443.

Penfield, W. y T. Rasmussen, *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*, Nueva York, Macmillan, 1950.

Purpura, D. P., E. R. Kandel y G. F. Gestrig, "LSD-serotonin interaction on central synaptic activity", citado en D. P. Purpura, "Experimental analysis of the inhibitory action of lysergic acid diethylamide on cortical dendritic activity in psychopharmacology of psychotomimetic and psychotherapeutic drugs", *Annals N. Y. Acad. of Sci.* 66, 1957, pp. 515-536.

Sulloway, F. J., *Freud: biologist of the mind*, Nueva York, Basic Books, 1979.

DISTINTAS REGIONES CEREBRALES PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE MEMORIA

El lector interesado podrá hallar una descripción de los trabajos de Gall en A. Harrington, *Medicine, mind, and the double brain: a study in nineteenth century thought*, Princeton, NJ, Princeton University Press, 1987, y en R. M. Young, *Mind, brain and adaptation in the 19th century*, Oxford, Clarendon Press, 1970.

La declaración de Broca de que el hemisferio izquierdo gobernaba el habla apareció reimpressa en "Sur le siège de la faculté du langage articulé", *Bull. Soc. Antropol.* 6, 1869, pp. 337-393 (mi cita en la p. 378). Este artículo fue traducido al inglés por E. A. Berker, A. H. Berker y A. Smith con el título: "Localization of speech in the third left frontal convolution", *Arch. Neurol.* 43, 1986, pp. 1065-1072.

Milner cuenta la historia de H. M. en P. J. Hills, *Memory's ghost*, Nueva York, Simon & Schuster, 1995, p. 110.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Las investigaciones de Broca y Wernicke se describen en N. Geschwind, *Selected papers on language and the brain*, Boston Studies in the Philosophy of Science 16, Norwell, MA, Kluwer, 1974; T. F. Feinberg y M. J. Farah, *Behavioral neurology and neuropsychology*, Nueva York, McGraw-Hill, 1997.

Bruner, J. S., "Modalities of memory", en G. A. Talland y N. C. Waugh (eds.), *The pathology of memory*, Nueva York, Academic Press, 1969.

Flourens, P., *Recherches experimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*, París, Chez Crevot, 1824.

Gall, F. J. y G. Spurzheim, *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux, par la configuration de leurs têtes*, París, Schoell, 1810.

James, W., *The works of William James: the principles of psychology* [1890, ed. por F. Burkhardt y F. Bowers, 3 vols.], Cambridge, MA, Harvard University Press, 1981 [trad. esp.: *Principios de psicología*, México, Fondo de Cultura Económica, 1989].

Lashley, K. S., "In search of the engram", *Soc. Exp. Biol.* 4, 1950, pp. 454-482.

Milner, B. L., R. Squire y E. R. Kandel, "Cognitive neuroscience and the study of memory", *Neuron* 20, 1998, pp. 445-468.

Ryle, G., *Concept of mind*, Nueva York, Barnes & Noble, 1949.

Schachter, D., *Searching for memory: the brain, the mind and the past*, Nueva York, Basic Books, 1996.

Scoville, W. B. y B. Milner, "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20, 1957, pp. 411-421.

Spearle, J. R., *Mind: a brief introduction*, Londres, Oxford University Press, 2004.

Spurzheim, J. G., *A view of the philosophical principles of phrenology*, 3ª ed., Londres, Knight, 1825.

Squire, L. R., *Memory and brain*, Nueva York, Oxford University Press, 1987.

Squire, L. R. y E. R. Kandel, *Memory: from mind to molecules*, Nueva York, Scientific American, 1999.

Squire, L. R., P. C. Slater y P. M. Chace, "Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy", *Science* 187, 1975, pp. 77-79.

Warren, R. M., *Helmholtz on perception: its physiology and development*, Nueva York, John Wiley & Sons, 1968.

Wernicke, C., *Der Aphasische Symptomencomplex*, Breslau, Cohn & Weigert, 1874.

EN BUSCA DE UN SISTEMA IDEAL PARA ESTUDIAR LA MEMORIA

Con Alden Spencer publicamos varios trabajos en colaboración sobre el hipocampo. Véase E. R. Kandel, W. A. Spencer y F. J. Brinley, Jr., "Electrophysiology of hippocampal neurons. I: Sequential invasion and synaptic organization", *J. Neurophysiol.* 24, 1961, pp. 225-242; E. R. Kandel y W. A. Spencer, "Electrophysiology of hippocampal neurons. II: After-potentials and repetitive firing", *J. Neurophysiol.* 24, 1961, pp. 243-259; W. A. Spencer y E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. III: Firing level

and time constant”, *J. Neurophysiol.* 24, 1961, pp. 260-271; y W. A. Spencer y E. R. Kandel, “Electrophysiology of hippocampal neurons. IV: Fast potentials”. *J. Neurophysiol.* 24, 1961, pp. 272-285; E. R. Kandel y W. A. Spencer, “The pyramidal cell during hippocampal seizure”, *Epilepsia* 2, 1961, pp. 63-69, y W. A. Spencer y E. R. Kandel, “Hippocampal neuron responses to selective activation of recurrent collaterals of hippocampofugal axons”, *Exptl. Neurol.* 4, 1961, pp. 149-161.

Los experimentos sobre la memoria del aprendizaje y la vía perforante se llevaron a cabo en 2004 y se publicaron en M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. L. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaya, G. Buszáki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel y A. Morozov, “A behavioral role for dendritic integration. HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons”, *Cell* 119, 2004, pp. 719-732.

Se describen las ventajas de *Aplysia* y su biología en E. R. Kandel, *Cellular basis of behavior: an introduction to behavioral neurobiology*, San Francisco, Freeman, 1976, y en *The behavioral biology of aplysia: a contribution to the comparative study of opisthobranch molluscs*, San Francisco, Freeman, 1979.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Brenner, S., *My life in science*, Londres, Biomed. Central, 2002). La cita que comienza

“Lo que uno debe hacer es...” figura en las pp. 56-60.

—, “Nature’s gift to science”, en *Les Prix Nobel/The Nobel Prizes*, edición de la Fundación Nobel, Estocolmo, Almqvist & Wiksell International, 2002, pp. 268-283.

Hilgard, E., *Theories of learning*, Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1956.

ANÁLOGOS NEURALES DEL APRENDIZAJE

Con anterioridad, comenté las actividades del Centro de Salud de Massachusetts en E. R. Kandel, “A new intellectual framework for psychiatry”, *Am. J. Psych.* 155, 1998, pp. 457-469. La investigación que desarrollé como residente está descrita en E. R. Kandel, “Electrical properties of hypothalamic neuroendocrine cells”, *J. Gen. Physiol.* 47, 1964, pp. 691-717.

Hay exposiciones y debates sobre el conductismo en I. P. Pavlov, *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, trad. al inglés de G. V. Anrep, Londres, Oxford University Press, 1927; B. F. Skinner, *The behavior of organisms*, Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1938; E. G. Boring, *A history of experimental psychology*, 2ª ed., Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1950; G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis’ conditioning and Learning*, 2ª ed., Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1961, y J. Kornorski, *Conditioned reflexes and neuron organization*, Cambridge, Cambridge University Press, 1948 (cita en pp. 79-80).

La cita de Max Perutz acerca de Jim Watson fue tomada de H. F. Judson, *The eighth day of creation*, Nueva York, Simon & Schuster, 1979, p. 21.

Las palabras de Eccles figuran en su artículo “Conscious experience and memory”, en J. C. Eccles (ed.), *Brain and conscious experience*, Nueva York, Springer, 1966, pp. 314-344 (cita en p. 330).

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Cajal, S. R. “The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux”, *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894, pp. 444-467. La cita que comienza con las palabras: “Podemos admitir como algo totalmente verosímil que la ejercitación mental...” en p. 466.

- Doty, R. W. y C. Guirgea, "Conditioned reflexes established by coupling electrical excitation to two cortical areas", en A. Fessard, R. W. Gerard y J. Kornoski (eds.), *Brain mechanisms and learning*, Oxford, Blackwell, 1961, pp. 133-151.
- Kimble, G. A., *Foundations of conditioning and learning*, Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1967.

REFORZAMIENTO DE LAS CONEXIONES SINÁPTICAS

Los estudios sobre análogos de la habituación y la sensibilización se llevaron a cabo en la célula R2, llamada la célula gigante de *Aplysia*, y se publicaron luego en el artículo de E. R. Kandel y L. Tauc, "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* 181, Londres, 1965, pp. 28-47. Los estudios sobre el condicionamiento clásico se llevaron a cabo en células de menor tamaño vecinas a la R2; véase E. R. Kandel y L. Tauc, "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* 181, Londres, 1965, pp. 1-27 (cita en p. 24).

Se citan las palabras de Konrad Lorenz sobre los gusanos en Y. Dudai, *Memory from A to Z*, Oxford, Oxford University Press, 2002, p. 225.

El comentario de Katz sobre Hill también aparece en su artículo "To tell you the truth, sir, we do it because it's amusing!", en L. R. Squire (ed.), *The history of neuroscience in autobiography*; Washington DC, Society for Neuroscience, 1996, vol. 1, pp. 348-381.

Puede hallarse una excelente exposición de los paradigmas de aprendizaje que ejercieron influencia sobre mis trabajos en E. Hilgard, *Theories of learning*, Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1967.

Acerca de la historia del antisemitismo en Francia, véase I. Y. Zingular y S. W. Bloom (eds.), *Inclusion and exclusion: perspectives on Jews from the enlightenment to the Dreyfus Affair*, Leiden/Boston, Brill, 2003.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Kandel, E. R., *Cellular basis of behavior: an introduction to behavioral neurobiology*, San Francisco, Freeman, 1976.
- Kandel, E. R. y L. Tauc, "Mechanims of prolonged heterosynaptic facilitation", *Nature* 202, 1964, pp. 145-147.
- , "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* 181, Londres, 1965, pp. 1-27.
- , "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* 181, Londres, 1965, pp. 28-47.

UN CENTRO PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROBIOLOGÍA Y EL COMPORTAMIENTO

El ambiente de Harvard cuando Kuffler estaba allí está muy bien descrito en O. J. McMahan (ed.), *Steve: remembrances of Stephen W. Kuffler*, Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1990, y en D. H. Hubel y T. N. Wiesel, *Brain and visual reception*, Oxford, Oxford University Press, 2005.

La cita de Per Andersen fue tomada de P. Andersen, "A prelude to long-term potentiation", en T. Bliss, G. Collingridge y R. Morris (eds.), *LTP: long-term potentiation*, Oxford, Oxford University Press, 2004. Los datos de la reseña que escribimos Alden Spencer y yo son los siguientes: E. R. Kandel y W. A. Spencer, "Cellular neurophysiological approaches in the study of learning", *Physiol. Rev.* 48, 1968, pp. 65-134.

EL APRENDIZAJE INCLUSO PUEDE MODIFICAR COMPORTAMIENTOS SIMPLES

El mapa de las conexiones entre células identificadas de *Aplysia* se basa en los siguientes artículos: W. T. Frazer, E. R. Kandel, I. Kupfermann, R. Waziri y R. E. Coggeshall, "Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica*", *J. Neurophysiol.* 30, 1967, pp. 1288-1351; E. R. Kandel, W. T. Frazer, R. Waziri y R. E. Coggeshall, "Direct and common connections among identified neurons in *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 30, 1967, pp. 1352-1376; I. Kupfermann y E. R. Kandel, "Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia*", *Science* 164, 1969, pp. 847-840. Inicialmente, utilizamos a menudo una descarga en la cabeza en lugar de en la cola como fuerte estímulo no condicionado para generar sensibilización.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Arvanitaki, A. y N. Chalazonitis, "Configurations modales de l'activité, propres à différents neurones d'un même centre", *J. Physiol.* 50, París, 1958, pp. 122-125.
- Byrne, J., V. Castellucci y E. R. Kandel, "Receptive fields and response properties of mechanoreceptor neurons innervating siphon skin and mantle shelf of *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 37, 1974, pp. 1041-1064.
- , "Contribution of individual mechanoreceptor sensory neurons to defensive gill-withdrawal reflex in *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 41, 1978, pp. 418-431.
- Cajal, S. R., "The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894, pp. 444-467.
- Carew, T. J., R. D. Hawkins y E. R. Kandel, "Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*", *Science* 219, 1983, pp. 397-400.
- Goldschmidt, R., "Das nervensystem von *Ascaris lumbricoides* und *megalcephala*: Ein Versuch in den aufbau eines einfachen Nervensystem einzudringen. Erster Teil. Z. Wiss", *Zool.* 90, 1908, pp. 73-126.
- Hawkins, R. D., V. F. Castellucci y E. R. Kandel, "Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. II: Identified neurons produce heterosynaptic facilitation contributing to behavioral sensitization", *J. Neurophysiol.* 45, 1981, pp. 315-326.
- Kandel, E. R., *Cellular basis of behavior: an introduction to behavioral neurobiology*, San Francisco, Freeman, 1976.
- , *The behavioral biology of Aplysia: a contribution to the comparative study of opisthobranch molluscs*, San Francisco, Freeman, 1979.
- Köhler, W. *Gestalt psychology. An introduction to new concepts of modern psychology*, Denver, Mentor Books/ New American Library, 1947.
- Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci y E. R. Kandel, "Habituation and dishabituation of gill-withdrawal reflex in *Aplysia*", *Science* 167, 1970, pp. 1740-1742.

Thorpe, W. H., *Learning and instinct in animals*, ed. revisada, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1963.

LA EXPERIENCIA MODIFICA LAS SINAPSIS

Las teorías de Freud sobre la plasticidad sináptica y la memoria se exponen en S. Freud, “Project for a scientific psychology”, *Standard edition*, trad. y ed. de James Strachey et al., Nueva York, W. W. Norton, 1976, vol. 1, pp. 281-397; K. H. Pribram y M. M. Gill, *Freud’s “Project” re-assessed: preface to contemporary cognitive theory and neuropsychology*, Nueva York, Basic Books, 1976, y F. J. Sulloway, *Freud: biologist of the mind*, Nueva York, Basic Books, 1979.

En mi laboratorio también analizamos los mecanismos del condicionamiento clásico. En 1983, Hawkins, Carew y yo conseguimos esbozar el componente presináptico, intensificación de los mecanismos que contribuyen a la sensibilización. En 1992, Nicholas Dale y yo descubrimos que la neurona sensorial utiliza el glutamato como transmisor. En 1994, un ex discípulo mío, David Ganzman, y posteriormente Robert Hawkins y yo hicimos una observación importante: que también existe un componente postsináptico no despreciable. Véase al respecto X. Y. Lin y D. L. Glanzman, “Long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses in cell culture regulation by postsynaptic voltage”, *Biol. Sci.* 255, 1994, pp. 114-118, e I. Antonov, I. Antonova, E. R. Kandel y R. D. Hawkins, “Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in *Aplysia*”, *Neuron* 37, 2003, pp. 135-147.

Con respecto a las concepciones alternativas de los mecanismos de aprendizaje, véanse R. Adey, “Electrophysiological patterns and electrical impedance characteristics in orienting and discriminative behavior”, *Proc. Int. Physiol. Soc.* 23, Tokio, 1965, pp. 324-329 (cita en la p. 235); B. D. Burns, *The Mammalian Cerebral Cortex*, Londres, Arnold, 1958 (cita en la p. 96); S. R. Cajal, “The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux”, *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894, pp. 444-467, y D. O. Hebb, *The organization of behavior: a neurophysiological theory*, Nueva York, John Wiley, 1949.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Castellucci, V., H. Pinsker, I. Kupfermann y E. R. Kandel, “Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*”, *Science* 167, 1970, pp. 1745-1748 (la cita que comienza “Los datos indican que la habituación [...]” corresponde a la p. 1748).

Hawkins, R. D., T. W. Abrams, T. J. Carew y E. R. Kandel, “A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation”, *Science* 219, 1983, pp. 400-405.

Kandel, E. R., *A cell-biological approach to learning*, Grass Lecture Monograph I, Bethesda, Md., Society for Neuroscience, 1978.

Kupfermann, I., V. Castellucci, H. Pinsker y E. R. Kandel, “Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*”, *Science* 167, 1970, pp. 1743-1745.

Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci y E. R. Kandel, “Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*”, *Science* 167, 1970, pp. 1740-1743 (la cita que comienza “Para el estudio de los mecanismos neurales del aprendizaje [...]” corresponde a la p. 1740 de este artículo).

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA INDIVIDUALIDAD

Mi exposición sobre las investigaciones de Helmholtz acerca de la inferencia inconsciente está inspirada en las siguientes obras: C. Frith, "Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: an introduction", en E. R. Kandel *et al.*, *Principles of neural science*, 5ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, de próxima publicación); R. M. Warren y R. P. Warren, *Helmholtz on perception: its physiology and development*, Nueva York, John Wiley & Sons, 1968); R. J. Herrnstein y E. Boring (eds.), *A source book in the history of psychology*, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1965, esp. pp. 189-193, y R. L. Gregory (ed.), *The Oxford companion to the mind*, Oxford, Oxford University Press, 1987, esp. pp. 308-309.

Los trabajos de Ebbinghaus se describen en H. Ebbinghaus, *Memory: a contribution to experimental psychology* [original alemán: 1885], trad. al inglés de H. A. Ruger y C. E. Bussenius, Nueva York, Teacher's College/Columbia University, 1913, la versión original de este último libro se publicó en alemán en 1885.

Los cambios estructurales en *Aplysia* se describen en C. H. Vailey y M. Chen, "Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 1988, pp. 2373-2377, y C. H. Bailey y M. Chen, "Time course of structural changes at identified sensory neuron synapses during long-term sensitization in *Aplysia*", *J. Neurosci.* 9, 1989, pp. 1774-1780; C. H. Bailey y E. R. Kandel, "Structural changes accompanying memory storage", *Annu. Rev. Physiol.* 55, 1993, pp. 397-426.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Cajal, S. R., "The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894, pp. 444-467.

Dudai, Y., *Memory from A to Z*, Oxford, Oxford University Press, 2002.

Duncan, C. P., "The retroactive effect of electroshock on learning", *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 1949, pp. 32-44.

Ebert, T., C. Pantev, E. Wienbruch, B. Rockstroh y E. Taub, "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players", *Science* 270, 1995, pp. 305-307.

Flexner, J. B., L. B. Flexner y E. Stellar, "Memory in mice as affected by intracerebral puromycin", *Science* 141, 1963, pp. 57-59.

Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, T. Allard y E. Guic-Robles, "Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation", *J. Neurophysiol.* 63, 1990, pp. 83-104.

PAPEL DE LAS MOLÉCULAS EN LA MEMORIA DE CORTO PLAZO

Puede hallarse información básica sobre el AMP cíclico en las siguientes publicaciones: R. J. DeLange, R. G. Kemp, W. D. Riley, R. A. Cooper y E. G. Krebs, "Activation of skeletal muscle phosphorylase kinase by adenosine triphosphate and adenosine 3', 5'-monophosphate", *J. Biol. Chem.* 243, N° 9, 1968, pp. 2200-2208; E. G. Krebs, "Protein phosphorylation and cellular regulation I, en *Les Prix Nobel*, ed. de Nobel Foundation, Estocolmo, Almquist & Wiksell International, 1992; T. W. Randall y E. W. Sutherland, "The regulatory role of adenosine 3', 5'-phosphate. Cold Spring Harbor Symp.", *Quant. Biol.* 26, 1961, pp. 347-354; A. E. Gilman, "Nobel lecture. G Proteins and regulation of

adenylyl cyclase”, *Biosci. Reports* 15, 1995, pp. 65-97; P. Greengard, “The neurobiology of dopamine signaling”, en *Les Prix Nobel*, ed. de Nobel Foundation, Estocolmo, Almqvist & Wiksell International, 2000.

Con respecto al papel del AMPc en *Aplysia*, pueden consultarse los siguientes artículos: J. H. Schwartz, V. F. Castellucci y E. R. Kandel, “Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis”, *J. Neurophysiol.* 34, 1971, pp. 939-953; H. Cedar, E. R. Kandel y J. H. Schwartz, “Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*: increased synthesis in response to synaptic stimulation”, *J. Gen. Physiol.* 60, 1972, pp. 558-569; M. Brunelli, V. Castellucci y E. R. Kandel, “Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: possible role of serotonin and cyclic AMP”, *Science* 194, 1976, pp. 1178-1181; también V. F. Castellucci, E. R. Kandel, J. H. Schwartz, F. D. Wilson, A. C. Nairn y P. Greengard, “Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 1980, pp. 7492-7496.

Con respecto a las funciones del AMPc en *Drosophila*, véanse S. Benzer, “Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by counter current distribution”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 58, 1967, pp. 1112-1119; D. Byers, R. L. Davis y J. R. Kiger, Jr., “Defect in cyclic AMP phosphodiesterase due to the dunce mutation of learning in *Drosophila melanogaster*”, *Nature* 289, 1981, pp. 79-81; Y. Dudai, Y. N. Jan, D. Byers, W. G. Quinn y S. Benzer, “Dunce, a mutant of *Drosophila* deficient in learning”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, N° 5, 1976, pp. 1684-1688.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Castellucci, V. y E. R. Kandel, “Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*”, *Science* 194, 1976, pp. 1176-1178.

Dale, N. y E. R. Kandel, “L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993, pp. 7163-7167.

Jacob, F., *The possible and the actual*, Nueva York, Pantheon, 1982, (cita en pp. 33-35).

—, *The statue within*, trad. al inglés de F. Philip, Nueva York, Basic Books, 1988.

Kandel, E. R., *Cellular basis of behavior: an introduction to behavioral neurobiology*, San Francisco, Freeman, 1976.

Kandel, E. R., M. Klein, B. Hochner, M. Shuster, S. Siegelbaum, R. Hawkins, D. Glanzman, V. F. Castellucci y T. Abrams, “Synaptic modulation and learning: new insights into synaptic transmission from the study of behavior”, en G. M. Edelman, W. E. Gall y W. M. Cowan (eds.), *Synaptic function*, Nueva York, John Wiley & Sons, 1987, pp. 471-518.

Kistler, H. B., Jr., R. D. Hawkins, J. Loester, H. W. Steinbusch, E. R. Kandel y J. H. Schwartz, “Distribution of serotonin-immunoreactive cell bodies and processes in the abdominal ganglion of mature *Aplysia*”, *J. Neurosci.* 5, 1985, pp. 72-80.

Kriegstein, A., V. F. Castellucci y E. R. Kandel, “Metamorphosis of *Aplysia californica* in laboratory culture”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 1974, pp. 3654-3658.

Kuffler, S. y J. Nicholls, *From neuron to brain: a cellular approach to the function of the nervous system*, Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1976.

Siegelbaum, S., J. S. Camardo y E. R. Kandel, “Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in *Aplysia* sensory neurons”, *Nature* 299, 1982, pp. 413-417.

LA MEMORIA DE LARGO PLAZO

François Jacob habla de la ciencia diurna y la ciencia nocturna en *The statue within*, trad. al inglés de F. Philip, Nueva York, Basic Books, 1988, pp. 296-297.

Hay dos biografías de Thomas Hunt Morgan: G. E. Allen, *Thomas Hunt Morgan: The Man and His Science* (Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1978) y A. H. Sturtevant, *Thomas Hunt Morgan* (New York: National Academy of Sciences, 1959). Véanse también E. R. Kandel, “Thomas Hunt Morgan at Columbia: Genes chromosomes, and the origins of modern biology”, pp. 29-35 y E. R. Kandel, “An american century of biology”, pp. 36-39, ambos publicados en *Living legacies: great moments in the life of Columbia for the 250th anniversary*, de *Columbia: The Magazine of Columbia University*, otoño de 1999.

Watson y Crick anunciaron sus descubrimientos por primera vez en un artículo titulado “Molecular structure of nucleic acids: a structure of deoxyribose nucleic acid”, *Nature* 171, 1953, pp. 737-738 (cita en p. 738). Véanse también J. D. Watson y F. H. C. Crick, “Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid”, *Nature* 171, 1953, pp. 964-967; J. D. Watson, *The double helix* [1968], Nueva York, Touchstone/ Simon & Schuster, 2001 [trad. esp.: *La doble hélice*, trad. de Adolfo Martín, Barcelona, Plaza & Janés, 1968, y J. D. Watson y A. Berry, *DNA: the secret of life*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 2003 [trad. esp., *ADN: el secreto de la vida*, trad. de Irene Cifuentes y Teresa Carretero, Madrid, Taurus, 2003]. En este último libro figuran las reflexiones de Watson mencionadas en este capítulo. El ensayo de Schrödinger fue publicado en E. Schrödinger, *What is life? The physical aspect of the living cell* [1944], Cambridge, Cambridge University Press, 1947 [trad. esp.: *¿Qué es la vida?*, Buenos Aires, Espasa-Calpe, 1947, y Barcelona, Tusquets, 1983].

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Avery, O. T., M. MacLeod y M. McCarty, “Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III”, *J. Exp. Med.* 79, 1944, pp. 137-158.

Chimpanzee Genome, número especial, *Nature* 437, 1 de septiembre de 2005.

Cohen, S. N., A. C. Chang, H. W. Boyer y R. B. Helling, “Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70, N° 11, 1973, pp. 3240-3244.

Crick, F. H., L. Barnett, S. Brenner y R. J. Watts-Tobin, “General nature of the genetic code for proteins”, *Nature* 192, 1961, pp. 1227-1232.

Gilbert, W., “DNA sequencing and gene structure”, *Science* 214, 1981, pp. 1305-1312.

Jackson, D. A., R. H. Symons y P. Berg, “Biochemical method for inserting new genetic information into DNA Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1972, pp. 2904-2909.

Jessell, T. M. y E. R. Kandel, “Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication”, *Cell* 72/*Neuron* 10 (suplemento), 1993, pp. 1-30.

Matthaei, H. y M. W. Nirenberg, “The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon RNA prepared from ribosomes”, *Biochem. Biosphys. Res. Commun.* 4, 1961, pp. 404-408.

Sanger, F., “Determination of nucleotide sequences in DNA”, *Science* 214, 1981, pp. 1205-1210.

LOS GENES DE LA MEMORIA

He aquí las referencias del ya clásico artículo de Jacob y Monod: F. Jacob y J. Monod, "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins", *J. Molec. Biol.* 3, 1961, pp. 318-356.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Buck, L. y R. Axel, "Novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition", *Cell* 65, N° 1, 1991, pp. 175-187.
- Jacob, F., *The statue within*, trad. al inglés de F. Philip, Nueva York, Basic Books, 1988.
- Kandel E. R., A. Kriegstein y S. Schacher, "Development of the central nervous system of *Aplysia* in the terms of the differentiation of its specific identifiable cells", *Neurosci.* 5, 1980, pp. 2033-2063.
- Scheller, R. H., J. F. Jackson, L. B. McAllister, J. H. Schwartz, E. R. Kandel y R. Axel, "A family of genes that codes for ELH, a neuropeptide eliciting a stereotyped pattern of behavior in *Aplysia*", *Cell* 28, 1982, pp. 707-719 (cita en p. 707).
- Weinberg, R. A., *Racing to the beginning of the road: the search for the origin of cancer*, San Francisco, Freeman, 1998 (cita en pp. 162-163).

DIÁLOGO ENTRE LOS GENES Y LAS SINAPSIS

Las dos reseñas de Phillip Goelet que menciono en este capítulo son las siguientes: P. Goelet, V. F. Castellucci, S. Schacher y E. R. Kandel, "The long and short-term memory—a molecular framework", *Nature* 132, 1986, pp. 419-422, y P. Goelet y E. R. Kandel, "Tracking the flow of learned information from membrane receptors to genome", *Trends Neurosci.* 9, 1986, pp. 472-499.

En los experimentos sobre el desplazamiento de la proteína quinasa dependiente del AMP cíclico, contamos con la colaboración de Roger Tsien, investigador de la Universidad de California, San Diego, cuya labor estaba financiada por el Instituto Howard Hughes. Tsien desarrolló el método que utilizamos para visualizar el movimiento de esa proteína quinasa hacia el núcleo celular. Los experimentos correspondientes se exponen en B. J. Bacskai, B. Hochner, M. Mahaut-Smith, S. R. Adams, B. K. Kaang, E. R. Kandel y R. Y. Tsien, "Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons", *Science* 260, 1993, pp. 222-226.

Los métodos de cultivo de neuronas de *Aplysia* fueron iniciados por Sam Schacher en colaboración con varios alumnos míos: Stephen Rayport, Pier Giorgio Montarolo y Eric Proshansky.

Las primeras pruebas acerca del papel de la CREB en la plasticidad vinculada con el aprendizaje se exponen en P. K. Dash, B. Hochner y E. R. Kandel, "Injection of cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation", *Nature* 345, 1990, pp. 718-721.

El descubrimiento de un represor en *Aplysia* se reseña en D. Bartsch, M. Ghirardi, P. A. Skehel, K. A. Karl, S. P. Herder, M. Chen, C. H. Bailey y E. R. Kandel, "*Aplysia* CREB-2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change", *Cell* 83, 1995, pp. 979-992.

Los lectores interesados en el nuevo protocolo para estudiar la memoria en *Drosophila* pueden consultar el artículo de T. Tully, T. Preat, S. C. Boynton y M. Del Vecchio, "Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila melanogaster*", *Cell* 79, 1994, pp. 35-47.

Los estudios en *Drosophila* que indicaron que la proteína CREB represora impide consolidar la memoria de largo plazo y que la sobreexpresión de la proteína activadora mejora el almacenamiento de la memoria en el caso del temor aprendido figuran en J. C. P. Yin, J. S. Wallach, M. Del Vecchio, E. L. Wilder, H. Zhuo, W. G. Quinn y T. Tully, "Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*", *Cell* 79, 1994, pp. 49-58; J. C. P. Yin, M. Del Vecchio, H. Zhou y T. Tully, "CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*", *Cell* 81, 1995, pp. 107-115.

Las pruebas sobre el papel de la proteína CREB en la abeja se presentan en D. Eisenhardt, A. Friedrich, N. Stollhoff, U. Müller, H. Kress y R. Menzel, "The *AmCREB* gene is an ortholog of the mammalian CREB/CREM family of transcription factors and encodes several splice variants in the honeybee brain", *Insect Molecular Biol.* 12, 2003, pp. 373-382.

Las pruebas sobre el papel de la proteína CREB en el caso del temor aprendido en los ratones se exponen en P. W. Frankland, S. A. Josselyn, S. G. Anagnostaras *et al.*, "Consolidation of cs and us representations in associative fear conditioning", *Hippocampus* 14, 2004, pp. 557-569, y en S. Kida, S. A. Josselyn, S. P. de Ortiz *et al.*, "CREB required for the stability of new and reactivated fear memories", *Nature Neurosci.* 5, 2002, pp. 348-355.

En cuanto a las pruebas del papel de la proteína CREB en el aprendizaje humano, véanse J. M. Alarcon, G. Malleret, K. Touzani, S. Vronskaya, S. Ishii, E. R. Kandel y A. Barco, "Chromatin acetylation, memory and LTP are impaired in *CBP*^{+/-} mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi Syndrome and its amelioration", *Neuron* 42, 2004, pp. 947-959.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Bailey, C. H., P. Montarolo, M. Chen, E. R. Kandel y S. Schacher, "Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in *Aplysia*", *Neuron* 9, 1992, pp. 749-758.

Bartsch, D., A. Casadio, K. A. Karl, P. Serodio y E. R. Kandel, "CREB-1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation", *Cell* 95, 1998, pp. 211-223.

Bartsch, D., M. Ghirardi, A. Casadio, M. Giustetto, K. A. Karl, H. Zhu y E. R. Kandel, "Enhancement of memory-related long-term facilitation by *APAF*, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB-1 and CREB-2", *Cell* 103, 2000, pp. 595-608.

Casadio, A., K. C. Margin, M. Giustetto, H. Zhu, M. Chen, D. Bartsch, C. H. Bailey y E. R. Kandel, "A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis", *Cell* 99, 1999, pp. 221-237.

Chain, D. G., A. Casadio, S. Schacher, A. N. Hedge, M. Valbrun, N. Yamamoto, A. L. Goldberg, D. Bartsch, E. R. Kandel y J. H. Schwartz, "Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*", *Neuron* 22, 1999, pp. 147-156.

Dale, N. y E. R. Kandel, "L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993, pp. 7163-7167.

Glanzman, D. L., E. R. Kandel y S. Schacher, "Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in *Aplysia* neurons", *Science* 249, 1990, pp. 799-802.

Kaang, B. K., E. R. Kandel y S. G. N. Grant, "Activation of cAMP-responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons", *Neuron* 10, 1993, pp. 427-435.

- Lorenz, K.Z., *The foundations of ethology*, Nueva York, Springer Verlag, 1981.
- Martin, K. C., D. Michael, J. C. Rose, M. Barad, A. Casadio, H. Zhu y E. R. Kandel, "MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in *Aplysia*", *Neuron* 18, 1997, pp. 899-912.
- Martin, K. C., A. Casadio, H. Zhu, E. Yaping, J. Rose, C. H. Bailey, M. Chen y E. R. Kandel, "Synapse-specific transcription-dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in *Aplysia*: a function for local protein synthesis in memory storage", *Cell* 91, 1997, pp. 927-938.
- Mayford, M., A. Barzilai, F. Keller, S. Schacher y E. R. Kandel, "Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long-term synaptic plasticity in *Aplysia*", *Science* 256, 1992, pp. 638-644.
- Montarolo, P. G., P. Goelet, V. F. Castellucci, J. Morgan, E. R. Kandel y S. Schacher, "A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*", *Science* 234, 1986, pp. 1249-1254.
- Montminy, M. R., K. A. Sevarino, J. A. Wagner, G. Mandel y R. H. Goodman, "Identification of a cyclic-AMP-responsive element within the rat somatostatin gene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, N° 18, 1986, pp. 6682-686.
- Prusiner, S. B., "Prions", *Les Prix Nobel*, ed. de Nobel Foundation, Estocolmo, Almqvist & Wiksell International, 1997.
- Rayport, S. G. y S. Schacher, "Synaptic plasticity *in vitro*: Cell culture of identified *Aplysia* neurons mediating short-term habituation and sensitization", *J. Neurosci.* 6, 1986, pp. 759-763.
- Schacher, S., V. F. Castellucci y E. R. Kandel, "cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons that requires new protein synthesis", *Science* 240, 1988, pp. 1667-1669.
- Si, K., M. Giustetto, A. Etkin, R. Hsu, A. M. Janisiewicz, M. C. Miniaci, J. H. Kim, H. Zhu y E. R. Kandel, "A neuronal isoform of CREB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in *Aplysia*", *Cell* 115, 2003, pp. 893-904.
- Si, K., S. Lindquist y E. R. Kandel, "A neuronal isoform of the *Aplysia* CREB has prion-like properties", *Cell* 115, 2003, pp. 879-891.
- Steward, O. y E. M. Schuman, "Protein synthesis at synaptic sites on dendrites", *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 2001, pp. 299-325.

RETORNO A LA MEMORIA COMPLEJA

Virginia Woolf cuenta los recuerdos de su madre en "Sketches of the past", reimpresso en J. Schulkind (ed.), *Moments of being*, Nueva York, Harcourt Brace, 1985, p. 98; esos recuerdos también aparecen citados en S. Nalbatton, *Memory in literature: Rousseau to neuroscience*, Nueva York, Palgrave Macmillan, 2003.

Christof Koch cita la obra de Tennessee Williams en la página 187 de *The quest for consciousness: a neurobiological approach*, Englewood, Col., Roberts, 2004.

La primera descripción de las células de lugar figura en J. O'Keefe y J. Dostrovsky, "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Res.* 34, N° 1, 1971, pp. 171-175.

Podrá hallarse una excelente reseña sobre la potenciación de largo plazo en T. Bliss, G. Collingridge y R. Morris (eds.), *LTP: long-term potentiation*, Oxford, Oxford University Press, 2003. Entre muchos otros artículos esclarecedores, cabe señalar en esa misma reco-

pilación los de P. Andersen, "A prelude to long-term potentiation"; R. Malinow, "AMPA receptor trafficking and long-term potentiation"; R. G. M. Morris, "Long-term potentiation and memory", y R. A. Nicoll, "Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view".

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Baudry, M., R. Siman, E. K. Smith y G. Lynch, "Regulation by calcium ions of glutamate receptor binding in hippocampal slices", *Euro. J. Pharmacol.* 90, N° 2-3, 1983, pp. 161-168.
- Bliss, T. V. y T. Lomo, "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path", *J. Physiol.* 232, 1973, pp. 331-356.
- Collingridge, G. L., S. J. Kehl y H. McLennan, "Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus", *J. Physiol.* 334, Londres, 1983, pp. 33-46.
- Curtis, D. R., J. W. Phillis y J. C. Watkins, "The chemical excitation of spinal neurons by certain acidic amino acids", *J. Physiol.* 150, 1960, pp. 656-682.
- Eccles, J. C., *The physiology of synapses*, Berlín, Springer Verlag, 1964.
- Hebb, D. O., *The organization of behavior: a neuropsychological theory*, Nueva York, Wiley, 1949 (cita en p. 62).
- Nowak, L., P. Bregestovski, P. Ascher, A. Herbert y A. Prochiantz, "Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons", *Nature* 307, 1984, pp. 462-465.
- O'Dell, T. J., S. G. N. Grant, K. Karl, P. M. Soriano y E. R. Kandel, "Pharmacological and genetic approaches to the analysis of tyrosine kinase function in long-term potentiation", Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.* 57, 1992, pp. 517-526.
- Roberts, P. J. y J. C. Watkins, "Structural requirements for inhibition for L-glutamate uptake by glia and nerve endings", *Brain Res.* 85, N° 1, 1975, pp. 120-125.
- Schacter, D. L., *Searching for memory: the brain, the mind and the past*, Nueva York, Basic Books, 1996.
- Spencer, W. A. y E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. IV: Fast prepotentials", *J. Neurophysiol.* 24, 1961, pp. 272-285.
- Westbrook, G. L. y M. L. Mayer, "Glutamate currents in mammalian spinal neurons resolution of a paradox", *Brain Res.* 301, N° 2, 1984, pp. 375-379.

EN LAS SINAPSIS TAMBIÉN RESIDEN NUESTROS RECUERDOS MÁS CAROS

Se describen métodos para desarrollar ratones modificados genéticamente en R. L. Brinster y R. D. Palmiter, "Induction of foreign genes in animals", *Trends Biochem. Sci.* 7, 1982, pp. 438-440, y en M. R. Capecchi, "High-efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells", *Cell* 22, N° 2, 1980, pp. 479-488.

Los primeros informes sobre los efectos de la supresión de genes en la potenciación de largo plazo y en la memoria espacial se reseñan en S. G. N. Grant, T. J. O'Dell, K. A. Karl, P. L. Stein, P. Soriano y E. R. Kandel, "Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice", *Science* 258, 1992, pp. 1903-1910; A. J. Silva, R. Paylor, J. M. Wehner y S. Tonegawa, "Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice", *Science* 257, 1992, pp. 206-211.

Los experimentos que hicimos en colaboración con Steven Siegelbaum, a los que también hacemos referencia en el capítulo 9, fueron realizados por Matt Nolan y Josh Dudman. Se los reseña en M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. L. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaia, G. Buszáki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel y A. Morozov, "A behavioral role for dendritic integration. HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons", *Cell* 119, 2004, pp. 719-732.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Mayford, M., T. Abel y E. R. Kandel, "Transgenic approaches to cognition", *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 1995, pp. 141-148.
- Mayford, M., M. E. Bach, Y.-Y. Huang, L. Wang, R. D. Hawkins y E. R. Kandel, "Control of memory formation through regulated expression of a cAMP response element transgene", *Science* 274, 1996, pp. 1678-1683.
- Mayford, M., D. Baranes, K. Podyspanina y E. R. Kandel, "The 3'-untranslated region of cAMP response element transgene is a cis-acting signal for the localization and translation of mRNA in dendrites", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1996, pp. 13250-13255.
- Silva, A. J., C. F. Stevens, S. Tonegawa y Y. Wang, "Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calmodulin kinase-II mutant mice", *Science* 257, 1992, pp. 201-206.
- Tsien, J. Z., D. F. Chen, D. Gerber, C. Tom, E. H. Mercer, D. J. Andersen, M. Mayford, E. R. Kandel y S. Tonegawa, "Subregion and cell-type restricted gene knockout in mouse brain", *Cell* 87, 1996, pp. 1317-1326.
- Tsien, J. Z., P. T. Huerta y S. Tonegawa, "The essential role of hippocampal CA1NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory", *Cell* 87, 1996, pp. 1327-1338.

IMAGEN CEREBRAL DEL MUNDO EXTERNO

El lector podrá hallar los puntos de vista de un neurólogo sobre la cognición en S. Freud, *The interpretation of dreams* [1900], Londres, Hogarth, 1953 [trad. esp.: *Obras completas*, trad. de José L. Etcheverry, Buenos Aires, Amorrortu Editores, vol. xv, y *Obras completas*, trad. de Luis López Ballesteros, vol. xvii, varias ediciones], y en O. Sacks, *The man who mistook his wife for a hat*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1985 [trad. esp.: *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*, Barcelona, Anagrama, 2004].

Con respecto a la psicología cognitiva pueden consultarse las siguientes obras: G. A. Miller, *Psychology: the science of mental life*, Nueva York, Harper & Row, 1962, y U. Neisser, *Cognitive psychology*, Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1967 (cita en p. 3).

Hay reseñas de las investigaciones de Mountcastle, Hubel y Wiesel en D. H. Hubel y T. N. Wiesel, *Brain and visual perception*, Nueva York, Oxford University Press, 2005; V. B. Mountcastle, "Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility", en I. Darian Smith (ed.), *Handbook of physiology*, Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1984, Sección 1: "The nervous system", vol. 3: *Sensory processes*, Parte 2, pp. 789-878, y en V. B. Mountcastle, "The view from within: pathways to the study of perception", *Johns Hopkins Med. J.* 136, 1975, pp. 109-131 (cita en p. 109; cursivas en el original).

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Evarts, E. V., "Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey", *J. Neurophysiol.* 29, 1966, pp. 1011-1027.

- Gregory, R. L. (ed.), *The Oxford vompanion to the mind*, Oxford, Oxford University Press, 1987.
- Marshall, W. H., C. N. Woolsey y P. Bard, "Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey", *J. Neurophysiol.* 4, 1941, pp. 1-24.
- Marshall, W. H. y S. A. Talbot, "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity", en H. Kluver (ed.), *Visual mechanisms*, Lancaster, PA, Cattell, 1942, pp. 117-164.
- Movshon, J. A., "Visual processing of moving images", en H. Barlow, C. Blakemore y M. Weston-Smith (eds.), *Images and understanding: thoughts about images; ideas about understanding*, Nueva York, Cambridge University Press, 1932, pp. 122-137.
- Tolman, E. C., *Purposive behavior in animals and men*, Nueva York, Century, 193
- Wurtz, R. H., M. E. Godberg y D. L. Robinson, "Brain mechanisms of visual attention", *Sci. Am.* 246, N° 6, 1982, p. 124.
- Zeki, S. M., *A vision of the brain*, Oxfordm Oxford University Press, 1993 (cita en pp. 295-296; cursivas en el original).

¡ES NECESARIO PRESTAR ATENCIÓN!

Hay una exposición de los detalles menudos de la función del hipocampo con respecto a la representación espacial en J. O'Keefe y L. Nadel, *The hippocampus as a cognitive map*, Oxford, Clarendon Press, 1978 (cita en p. 5).

Acerca de la atención, véase W. James, *The works of William James. The principles of psychology* [1890, ed. de F. Burkhardt y F. Bowers, 3 vols.], Cambridge, MA, Harvard University Press, 1981 (cita en pp. 180-181; cursivas en el original).

Con respecto a la atención, el espacio y la memoria, véase F. A. Yates, *The art of memory*, Chicago, University of Chicago Press; Londres, Routledge & Kegan Paul, 1966.

Las diferencias de género se exponen y analizan en E. A. Maguire, N. Burgess y J. O'Keefe, "Human spatial navigation. Cognitive maps, sexual dimorphism and neural substrates", *Current Opin. Neurobiol.* 9, N° 2, 1999, pp. 171-177.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Agnihotri, N. T., R. D. Hawkins, E. R. Kandel y C. G. Kentros, "The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis", *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 101, 2004, pp. 3656-3661.
- Bushnell, M. C., M. E. Goldberg y D. L. Robinson, "Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. 1: Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention", *J. Neorophysiol.* 46, N° 4, 1981, pp. 755-772.
- Kentros, C. G., N. T. Agnihotri, S. Streater, R. D. Hawkins y E. R. Kandel, "Increased attention to spatial context increases both place field stability and spatial memory", *Neuron* 42, 2004, pp. 283-295.
- McHugh, T. J., K. I. Blum, J. Z. Tsien, S. Tonegawa y M. A. Wilson, "Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice", *Cell* 87, 1996, pp. 1339-1349.
- O'Keefe, J. y J. Dostrovsky, "The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Res.* 34, N° 1, 1971, pp. 171-175.
- Rotenberg, A., M. Mayford, R. D. Hawkins, E. R. Kandel y R. U. Muller, "Mice expressing activated *camkII* lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus", *Cell* 87, 1996, pp. 1351-1361.

Theis, M., K. Si y E. R. Kandel, “Two previously undescribed members of the mouse *cPEB* family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus”, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 100, 2003, pp. 9602-9067.
 Zeki, S. M., *A vision of the brain*, Oxford, Oxford University Press, 1993.

UNA PILDORITA ROJA

Se hace una reseña de los aportes de Pasteur a la ciencia y a la industria en R. J. Dubois, *Louis Pasteur*, Boston, Little, Bown and Co., 1950, y en M. Perutz, “Deconstructing Pasteur”, en *I wish I'd made You angry earlier: essays on science, scientists and humanity*, Plainview, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998, pp. 119-130.

La actividad de Dale en la academia y en la industria se relata en H. H. Dale, *Adventures in physiology*, Londres, Pergamon, 1953.

Se hace una reseña de la historia inicial de la biotecnología en S. Hall, *Invisible frontiers: the race to synthesize a human gene*, Nueva York, Atlantic Monthly Press, 1987, y en J. D. Watson y A. Berry, *DNA: the secret of life*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1987 [trad. esp.: *ADN: el secreto de la vida*, Madrid, Taurus, 2003]. En su libro, Hall utiliza las expresiones “pecado” y “cielo de los puristas” (p. 94).

Con respecto a la neuroética, pueden consultarse las siguientes obras: M. J. Farah, J. Illes, R. Cook-Degan, H. Gardner, E. R. Kandel, P. King, E. Parens, B. Sahakian y P. R. Wolpe, “Science and society: neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do?”, *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 2004, pp. 421-425; S. Hyman, “Introduction: the brain's special status”, *Cerebrum* 6, N° 4, 2004, pp. 9-12 (cita en p. 9), y S. J. Marcus (ed.), *Neuroethics: mapping the field*, Nueva York, Dana Press, 2004.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Bach, M. E., M. Barad, H. Son, M. Zhuo, Y.-F. Lu, R. Shih, I. Mansuy, R. D. Hawkins y E. R. Kandel, “Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation *in vitro* and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 1999, pp. 5280-5285.

Barad, M., R. Bourchouladze, D. Winder, H. Golan y E. R. Kandel, “Rolipram, a type 1v-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998, pp. 15020-15025.

DE RATONES, DE HOMBRES Y DE ENFERMEDADES MENTALES

El auge de la neurobiología molecular también recibió un gran impulso desde los grupos de defensa de pacientes que surgieron ya en sus inicios. Los pacientes, sus familias y sus amigos han formado grupos sobre determinadas enfermedades desde la década de 1930 por lo menos, cuando la Fundación contra la Parálisis Infantil hizo una campaña de recolección de fondos –la Campaña de los Diez Centavos– que contó con el apoyo de quien era a la sazón presidente de los Estados Unidos, Franklin D. Roosevelt, afectado por la poliomielitis desde 1921. Esa fundación financió la investigación básica

y clínica que culminó con el desarrollo de las vacunas contra la poliomielitis, que lograron erradicar la enfermedad. Fue un proceso notable, producto de la habilidad de esa institución para recaudar sumas importantes y elegir asesores científicos que dieron apoyo a investigaciones imaginativas y rigurosas.

En la década de 1960, se adoptó un enfoque similar en el caso de las enfermedades genéticas del sistema nervioso. Según palabras de la historiadora Alice Wexler, integrante de uno de esos grupos de pacientes, “En la década de 1960, toda la efervescencia de la militancia social que la caracterizó también fomentó un clima político favorable a la movilización de las familias directamente afectadas por la enfermedad. En las décadas de 1960 y 1970, las luchas por los derechos civiles, el movimiento feminista en pro de la salud y el movimiento por los derechos de los pacientes crearon un clima que alentó a las familias [de pacientes afectados por enfermedades genéticas del sistema nervioso] para actuar en su defensa”, en A. Wexler, *Mapping fate: a memoir of family, risk, and genetic research*, Nueva York, Times Books/Random House, 1995, p. xv.

En 1967, falleció el poeta y cantautor Woody Guthrie, víctima del mal de Huntington. La atroz enfermedad hizo que su ex esposa, la bailarina Marjorie Guthrie, organizara a varias familias afectadas por el mal en un grupo que se llamó inicialmente Comité para Combatir el Mal de Huntington y que después se transformó en la Sociedad Estadounidense contra el Mal de Huntington. El grupo presionó al Congreso para acelerar el desarrollo de terapias eficaces y obtener más apoyo para las campañas destinadas a aliviar los efectos de la enfermedad, instruyendo a los miembros de las familias en riesgo y capacitando a profesionales de la salud.

En el mismo año de la muerte de Guthrie, le diagnosticaron el mal a Leonore Wexler, que tenía dos hermanos afectados por la misma enfermedad. Su marido, Milton Wexler, talentoso psicoanalista con gran visión de futuro y muy exitoso como profesional en Los Ángeles, advirtió que el hecho de tener un progenitor con esa enfermedad hacía que sus dos hijas –Alice, la historiadora, y Nancy, psicóloga que después fue colega y amiga mía en Columbia– tuvieran 50 por ciento de probabilidades de padecerla. Preocupado por sus hijas y apenado por la situación de su ex esposa, Wexler organizó la Fundación contra las Enfermedades Hereditarias. Era una organización con una orientación distinta de la de Guthrie y generó un verdadero cambio de paradigma, no sólo con respecto a la defensa de los pacientes sino también en la manera de llevar adelante investigaciones eficaces contra las enfermedades genéticas.

Wexler decidió que el objetivo principal no sería el tratamiento, porque se sabía muy poco aún como para que ese empeño fuera productivo. Resolvió fomentar la investigación básica y recaudó fondos destinados a descubrir y caracterizar el gen mutante que causa la enfermedad. Sin embargo, no se limitó a aportar fondos para la investigación. Organizó y encabezó grupos que reunieron a científicos de primer orden para que debatieran estrategias alternativas y esbozaran las que fueran probablemente más eficaces. Después, contrató y financió los trabajos de investigadores con las aptitudes necesarias. Se reunía con ellos con frecuencia para analizar los progresos realizados y programar los pasos siguientes.

Esa estrategia, iniciada por Milton y llevada adelante luego a lo largo de treinta años por Nancy, resultó inmensamente fructífera. Se localizó a los enfermos de mal de Huntington, se relevaron los historiales clínicos de las familias y se organizaron bancos de tejidos. Se mantenía informada a toda la comunidad científica sobre los avances realizados, de modo que cada paso adelante de la fundación se celebraba en todo el ámbito científico, desde la identificación del gen por parte de Nancy Wexler y Jim Gusella hasta su clonación y el desarrollo de modelos animales para estudiar la enfermedad.

Toda esa historia está relatada en el libro de A. Wexler, *Mapping fate: a memoir of family, risk, and genetic research*, *op. cit.*

Realmente, el éxito de la Fundación contra las Enfermedades Hereditarias no pasó inadvertido entre los parientes de enfermos mentales. Se han formado ya varias asociaciones de pacientes y personas interesadas en enfermedades mentales, entre los que la más prestigiosa es la Asociación Nacional para la Investigación de la Esquizofrenia y la Depresión (NARSAD, por sus iniciales en inglés). Fundada en 1986 por Connie y Steve Lieber y Herbert Pardes, ex director del Instituto Nacional de Salud Mental, NARSAD dio orientación y apoyo para las investigaciones sobre enfermedades mentales. En la actualidad, hay otras fundaciones que son producto de grupos de pacientes y que tienen gran influencia sobre las investigaciones sobre salud mental, entre ellas la Alianza Nacional contra la Enfermedad Mental [*National Alliance for Mental Illness*], la Fundación de Lucha contra el Síndrome del Cromosoma X frágil [*Fragile-X Foundation*] y Cúremos el Autismo Ahora [*Cure Autism Now*].

Pueden hallarse reseñas generales sobre la biología de los estados emocionales en C. Darwin, *The expression of emotion in man and animals*, Nueva York, Appleton, 1873; W. B. Cannon, "The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory", *Am. J. Psychol.* 39, 1927, pp. 106-124; W. B. Cannon, *The wisdom of the body*, Nueva York, W.W. Norton, 1932; A. R. Damasio, *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*, Nueva York, Harcourt Brace, 1999; M. Davis, "The role of the amygdala in fear and anxiety", *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 1992, pp. 353-375; J. E. LeDoux, *The emotional brain*, Nueva York, Simon & Schuster, 1996; J. Pankseep, *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*, Nueva York, Oxford University Press, 1998; W. James, "What is an emotion?", *Mind* 9, Nº 34, 1884, pp. 188-205, y C. G. Lange, *Om Indsbe Vaegelser et Psycho*, Copenhage, Kromar, 1885. William James volvió a publicar la teoría de Lange en sus *Principles of psychology*, de los que hoy existe una edición en tres volúmenes titulada *The works of William James* [1890; F. Burkhardt y F. Bowers (eds.)], Cambridge, MA, Harvard University Press, 1981 [trad. esp.: *Principios de psicología*, México, Fondo de Cultura Económica, 1989].

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

- Cowan, W. M. y E. R. Kandel, "Prospects for neurology and psychiatry", *JAMA* 285, 2001, pp. 594-600.
- Huang, Y.-Y., K. C. Martin y E. R. Kandel, "Both protein kinase A and mitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation", *J. Neurosci.* 20, 2000, pp. 6317-6325.
- Kandel, E. R., "Disorders of mood: depression, mania and anxiety disorders", en E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessell (eds.), *Principles of Neural Science*, 4ª ed., Nueva York, McGraw Hill, 2000, pp. 1209-1226 [trad. esp.: *Principios de neurociencia*, 4ª ed., Madrid, McGraw-Hill, 2001].
- Rogan, M. T., M. G. Weisskopf, Y.-Y. Huang, E. R. Kandel y J. E. LeDoux, "Long-term potentiation in the amygdala: implications for memory", capítulo 2 de *Neuronal mechanisms of memory formation: concepts of long-term potentiation and beyond*, ed. de C. Hölscher, Cambridge, Cambridge University Press, 2001, pp. 58-76.
- Rogan, M. T., K. S. Leon, D. L. Perez y E. R. Kandel, "Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and striatum of the mouse", *Neuron* 46, 2005, pp. 309-320.
- Shumyatsky, G. P., E. Tsvetkov, G. Malleret, S. Vronskaya, M. Hatton, L. Hampton, J. F. Battey, C. Dulac, E. R. Kandel y V. Y. Bolshakov, "Identification of a signaling net-

work in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear”, *Cell* 111, 2002, pp. 905-918.

Snyder, S. H. *Drugs and the Brain*, Nueva York, Scientific American Books, 1986.

Tsvetkov, E., W. A. Carlezon, Jr., F. M. Benes, E. R. Kandel y V. Y. Bolshakov, “Fear conditioning occludes LTP-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala”, *Neuron* 34, 2002, pp. 289-300.

UNA NUEVA MANERA DE TRATAR LAS ENFERMEDADES MENTALES

La información correspondiente a este capítulo proviene de estas fuentes:

Abi-Dargham, A., D. R. Hwang, Y. Huang, Y. Zea-Ponce, D. Martínez, I. Lombardo, A. Broft, T. Hashimoto, M. Slifstein, O. Mawlawi, R. VanHeertum y M. Laruelle, “Quantitative analysis of striatal and extrastriatal D₂ receptors in humans with [¹⁸F]fallypride: validation and reproducibility”, en preparación.

Ansonge, M. S., M. Zhou, A. Lira, R. Hen y J. A. Gingrich, “Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice”, *Science* 306, 2004, pp. 879-881.

Baddeley, A. D., *Working memory*, Oxford, Clarendon Press, 1986.

Carlsson, M. L., A. Carlsson y M. Nilsson, “Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back”, *Curr. Med. Chem.* 11, N° 3, 2004, pp. 267-277.

Fuster, J. M., “The prefrontal cortex –an update: time is of the essence”, *Neuron* 30, N° 2, 2001, pp. 319-333.

Goldman-Rakic, P., “The ‘psychic’ neuron of the cerebral cortex”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 868, 1999, pp. 13-26.

Huang, Y.-Y., E. Simpson, C. Kellendonk y E. R. Kandel, “Genetic evidence for the bidimensional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D₁ receptors”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 2004, pp. 3236-3241.

Jacobsen, C. F., *Studies of cerebral function in primates*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1936.

Kandel, E. R., “Disorders of thought: schizophrenia”, en Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M., *Principles of neural science*, 3ª ed., Nueva York, Elsevier, 1991.

Lawford, B. R., R. M. Young, E. P. Noble, B. Kann, L. Arnold, J. Rowell y T. L. Ritchie, “D₂ dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder”, *Euro. Neuropsychopharm.* 13, N° 5, 2003, pp. 313-320.

Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung y R. Hen, “Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants”, *Science* 301, 2003, pp. 805-809.

Seeman, P., T. Lee, M. Chau-Wong y K. Wong, “Antipsychotic drug doses and neuroleptic / dopamine receptors”, *Nature* 261, 1976, pp. 717-719.

Snyder, S. H., *Drugs and the brain*, Nueva York, Scientific American Books, 1986.

Schwartz, J. M., P. W. Stoessel, L. R. Baxter, K. M. Martin y M. E. Phelps, “Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders”, *Arch Gen Psychiatry* 53, 1996, pp. 109-113.

LA BIOLOGÍA Y EL RENACIMIENTO DEL PENSAMIENTO PSICOANALÍTICO

Remitimos al lector interesado en una buena introducción al psicoanálisis al libro de C. Brenner, *An elementary textbook of psychoanalysis*, ed. revisada, Nueva York, International University Press, 1973.

Quienes estén interesados en los trabajos de Aaron Beck pueden consultar el libro de J. S. Beck, *Cognitive therapy: basics and beyond*, Nueva York, Guilford, 1995.

Puede hallarse una crítica constructiva de las psicoterapias con fundamento empírico en D. Western, C. M. Novotny y H. Thompson Brenner, "The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials", *Psychol. Bull.* 130, 2004, pp. 631-663.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Etkin, A., K. C. Klemenhagen, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel y J. Hirsch, "Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces", *Neuron* 44, 2004, pp. 1043-1055.

Jamison, K. R., *An unquiet mind*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1995 (cita en pp. 88-89).

Kandel, E. R., "A new intellectual framework for psychiatry", *Am. J. Psych.* 155, N° 4, 1998, pp. 457-469.

—, "Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited", *Am. J. Psych.* 145, N° 4, 1999, pp. 505-524 (véase en particular la bibliografía que figura en este artículo).

—, *Psychiatry, psychoanalysis and the new biology of mind*, Arlington, VA, APA Publishing, 2005.

LA CONCIENCIA

El dualismo entre mente y cerebro se analiza en las siguientes obras: P. S. Churchland, *Brain wise studies in neurophilosophy*, Cambridge, MA, MIT Press, 2002; A. R. Damasio, *Descartes: error, emotion, reason and the human brain*, Nueva York, Putman, 1994; R. Descartes, *The philosophical writings of Descartes*, trad. al inglés de E. S. Haldane y G. R. T. Ross, Nueva York, Cambridge University Press, 1972, vol. 1; J. C. Eccles, *Evolution of the brain: creation of the self*, Londres/Nueva York, Routledge, 1989, y M. S. Gazzaniga y M. S. Steven, "Free will in the twenty-first century: a discussion of neuroscience and the law", en B. Garland (ed.), *Neuroscience and the law*, Nueva York, Dana Press, 2004 (cita de V. Ramachandran sobre el libre albedrío en p. 57 de este libro).

Con respecto a los procesos inconscientes de la percepción, véase C. Frith, "Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: an introduction", en E. R. Kandel et al., *Principles of neural science*, 5ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, de próxima publicación.

Con respecto al libre albedrío, véanse S. Blackmore, *Consciousness: an introduction*, Oxford/Nueva York, Oxford University Press, 2004; L. Deecke, B. Grozinger y H. H. Kornhuber, "Voluntary finger movement in man: cerebral potential and theory", *Biol. Cyber.* 23, 1976, pp. 99-119; B. Libet, "Autobiography", en *History of neuroscience in autobiography*, ed. de L. R. Squire, Washington, DC, Society for Neuroscience, 1996, vol. 1, pp. 414-453; B. Libet, C. A. Gleason, E. W. Wright y D. K. Pearl, "Time of conscious inten-

tion to act in relation to onset of cerebral activity (readiness potential): The unconscious initiation of a freely voluntary act”, *Brain* 106, 1983, pp. 632-642, y M. Wegner, *The illusion of conscious will*, Cambridge, MA, MIT Press, 2002.

La Academia de Atenas, fundada por Platón, aún existe. ¿Fui aceptado como miembro extranjero en el año 2005!

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Bloom, P., “Dissecting the right brain”, reseña del libro de M. Gazzaniga, *The ethical brain* en *Nature* 436, 2005, pp. 178-179 (cita en p. 178).

Crick, F. C. y G. Koch, “What is the function of the claustrum?”, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 30 de junio de 2005, pp. 1271-1279.

Durnwald, M., “The psychology of facial expression”, *Discover* 26, 2005, pp. 16-18.

Edelman, G., *Wider than the sky: the phenomenal gift of consciousness*, New Haven, Yale University Press, 2004.

Etkin, A., K. C. Klemenhagen, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel y J. Hirsch, “Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces”, *Neuron* 44, 2004, pp. 1043-1055.

Kandel, E. R., “From nerve cells to cognition: the internal cellular representation required for perception and action”, en E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessell, *Principles of neural science*, 4ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, 2000 [trad. esp.: *Principios de neurociencia*, 4ª ed., Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2001].

Koch, C., *The quest for consciousness: a neurobiological approach*, Denver, Col.: Roberts, 2004

Lumer, E. D., K. J. Friston y G. Rees, “Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain”, *Science* 280, 1998, pp. 1930-1934.

Miller, K., “Francis Crick, 1916-2004”, *Discover* 26, 2005, p. 62.

Nagel, T., “What is the mind-brain problem?”, en *Experimental and theoretical studies of consciousness*, 1-13, CIBA Foundation Symposium Series 174, Nueva York, John Wiley & Sons, 1993.

Polonsky, A., R. Blake, J. Braun y D. J. Heeger, “Neuronal activity in human primary visual cortex correlates with perception during binocular rivalry”, *Nature Neuroscience* 3, 2000, pp. 1153-1159.

Ramachandran, V., “The astonishing Francis Crick”, *Perception* 33, 2004, pp. 1151-1154 (cita en p. 1154).

Searle, J. R., *Mind: a brief introduction*, Oxford, Oxford University Press, 2004.

—, “Consciousness: what we still don’t know”, reseña del libro de Christof Koch, *The quest for consciousness*, en *New York Review of Books* 52, 2005, pp. 36-39.

Stevens, C. F., “Crick and the claustrum”, *Nature* 435, 2005, pp. 1040-1041.

Watson, J. D., *The double helix* [1968], Nueva York, Touchstone, 2001 (cita en p. 115). [trad. esp.: *La doble hélice*, Barcelona, Plaza & Janés, 1968].

Zimmer, C., *Soul made flesh: the discovery of the brain and how it changed the world*, Nueva York, Free Press, 2004.

RUMBO A VIENA VÍA ESTOCOLMO

Hay varias biografías buenas de Alfred Nobel. Véanse, por ejemplo, el breve retrato de T. Frängsmyr, *Alfred Nobel*, trad. al inglés de J. Black, Estocolmo, Swedish Institute, 1996,

y el libro de Ragnar Sohlman, albacea de Nobel, *The legacy of Alfred Nobel: the story Behind the Nobel Prize*, trad. al inglés de E. Schubert, Londres, Bodley Head, 1983.

Se describe el Premio Nobel y se hace una breve historia de la vida de Nobel y de su testamento en las siguientes obras: B. Feldman, *The Nobel Prize*, Nueva York, Arcade, 2000, e I. Hargittai, *Nobel Prizes, science, and scientists*, Oxford, Oxford University Press, 2002.

Una reseña académica desde una perspectiva sociológica de los estadounidenses que ganaron el premio se ofrece en H. Zuckerman, *Scientific elite: Nobel laureates in the United States*, Nueva York, Free Press, 1977.

La suerte que corrieron los médicos judíos en la academia vienesa se relata en un número especial (27 de febrero de 1998) de *Wiener Klinische Wochenschrift* –la revista de medicina más importante de Viena–, titulado *On the sixtieth anniversary of the dismissal of the Jewish Faculty Members from the Vienna Medical School*. En las páginas 193-201 de ese mismo número se publica también un comentario de Peter Malina sobre Eduard Pernkopf. Véase también el ensayo de G. Weissman “Springtime for Pernkopf”, *Hospital Practice* 30, 1985, pp. 142-168.

El libro de George Berkley *Vienna and its Jews: the tragedy of success, 1880s-1980s*, Cambridge, MA, Abt Books, 1988, fue una invaluable fuente de información para este capítulo. Las cifras relativas al papel que desempeñaron los austriacos en el Holocausto figuran en la página 318, y la cita de Hans Tietze, en la página 41 de este libro.

Éstos son los datos de la publicación que surgió del simposio realizado en el verano boreal de 2003: F. Stadler, E. R. Kandel, W. Kohn, F. Stern y A. Zeilinger (eds.), *Ästerreichs Umgang mit dem Nationalsozialismus Springer Wien*, Viena, Springer Verlag, 2004.

La conferencia de Elisabeth Lichtenberger “Was war und was ist Europa?” [¿Qué era y qué es Europa?] fue publicada en *Reden und Gedenworte* 32, 2004, pp. 145-156, Gottinga, Wallstein Verlag. El 25 de julio de 2006, varios meses después de la aparición del libro, Elisabeth Lichtenberger me escribió para decirme que los comentarios que me había hecho en el curso de nuestra conversación de octubre de 2004 no reflejaban sus propios sentimientos sino los del ambiente que la rodeaba.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

Bettauer, H., *The city without Jews: a Novel of our time*, traducción al inglés de S. N.

Brainin, Nueva York, Bloch, 1926 (cita en p. 130).

Sachar, H. M., *Diaspora: an inquiry into the contemporary Jewish world*, Nueva York, Harper & Row, 1985.

Wistrich, R., *The Jews of Vienna in the age of Franz Joseph*, Oxford, Oxford University Press, 1989 (cita en p. viii).

Young, J. E., *The texture of memory: Holocaust memorials and meaning*, New Haven, Yale University Press, 1993.

APRENDIZAJE A PARTIR DE LA MEMORIA: PERSPECTIVAS

El lector interesado hallará una descripción de la vida de Leonardo da Vinci como aprendiz en el taller de Andrea Verrochio en E. T. DeWald, *History of italian painting, 1200-1600*, Nueva York, Holt Rinehart & Winston, 1961, esp. pp. 356-357.

Otros datos utilizados en este capítulo provienen de los siguientes textos:

De Bono, M. y C. I. Bargmann, “Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food responses in *C. elegans*”, *Cell* 94, 1998, pp. 579-589.

- Demir, E. y B. J. Dickson, "Fruitless splicing specifies male courtship behavior in *Drosophila*", *Cell* 121, 2005, pp. 785-794.
- Insel, T. R. y L. J. Young, "The neurobiology of attachment", *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 2001, pp. 129-136.
- Kandel, E. R., *Psychiatry, psychoanalysis and the new biology of mind*, Arlington, VA, APA Publishing, 2005.
- Rizzolati, G., L. Fadiga, V. Gallese y L. Fogassi, "Premotor cortex and the recognition of motor actions", *Cogn. Brain Res.* 3, 1996, pp. 131-141.
- Stockinger, P., D. Kvitsiani, S. Rotkopf, L. Tirian y B. J. Dickson, "Neural circuitry that governs *Drosophila* male courtship behavior", *Cell* 121, 2005, pp. 795-807.

Índice analítico

- Péptido AB
- acetilcolina
- potenciales de acción
 - señal del tipo “todo o nada”
 - amplitud de los ~
 - especificidad de la conexión y ~
 - dendritas y ~
 - e información sensorial diferencial
 - frecuencia de los ~
 - generación de los ~
 - en la hipótesis iónica
 - en la hipótesis de la membrana de las neuronas motoras
 - de las células de lugar
 - de las células vegetales
 - propagación de los ~
 - en las células piramidales
 - registro de los ~
 - período refractario y ~
 - duración sensorial y ~
 - intensidad sensorial y ~
 - en las neuronas sensoriales
 - forma de los ~
 - velocidad de los ~
 - potenciales sinápticos y ~
- adenina
- adenilil ciclasa
- Adey, Rose
- Adler, Fred
- adrenalina
- Adrian, Edgar Douglas
 - Premio Nobel otorgado a ~
- deterioro senil de la memoria (deterioro senil benigno de la memoria)
 - tratamiento con fármacos
 - en la memoria explícita y la implícita
 - el hipocampo y la ~
 - en los ratones
 - comienzo de la ~
- agnosias
- alcoholismo
 - amencias y ~
- Cátedra y Premio Alden Spencer
- alelos
- coordenadas espaciales alocéntricas
- mal de Alzheimer
 - placas de amiloide β en el ~
 - comienzo temprano del ~
 - componente genética del ~
 - el hipocampo y el ~
 - avance del ~
 - tratamiento con Rolipram
- atención ambiental (basal)
- aminoácidos
- receptor AMPA
- amígdala
 - núcleo basolateral de la ~
 - núcleo central de la ~
 - lesiones de la ~
 - inhibición de la ~
 - núcleo lateral de la ~
 - potenciación de largo plazo en la ~
- esclerosis lateral amiotrófica
- Andersen, Per
- drogas antidepresivas
- drogas antipsicóticas
- antisemitismo
 - cultural y racial

- en Francia
- en la Universidad de Viena
- véase también* Kristallnacht
- ansiedad
 - anticipatoria
 - de fondo
 - instintiva
 - aprendida
 - patológica
 - véase también* temor
- perturbaciones vinculadas con la ansiedad
 - terapia conductista cognitiva para las ~
 - incidencia de las ~
- afasias
- Aplisa, La* (Minouche)
- Aplysia*
 - ganglio abdominal de ~
 - cambios anatómicos en ~
 - células abolsadas de ~
 - repertorio comportamental de ~
 - principios biológicos derivados de ~
 - tamaño del cerebro de ~
 - célula R2 de ~
 - condicionamiento clásico de ~
 - especificidad de la conexión en ~
 - comportamiento en la postura de huevos
 - estrategia experimental para ~
 - ganglios de ~
 - genes de ~
 - genoma de ~
 - reflejo de retracción de la branquia en ~
 - habituaación de ~
 - expulsión de tinta en ~
 - interneuronas de ~
 - grandes células de ~
 - ciclo de vida de ~
 - actividad locomotriz de ~
 - memoria de largo plazo en ~
 - cavidad del manto
 - repliegue del manto
 - recuperación del recuerdo en ~
 - almacenamiento de la memoria en ~
 - poema de Minouche sobre ~
 - neuronas motoras de ~
 - circuitos neurales de ~
 - singularidad neuronal de ~
 - tamaño de las neuronas de ~
- y la medalla del Premio Nobel
- terminales presinápticas de ~
- respuestas reflejas de ~
- artículos sobre ~
- estrategia de investigación para ~
- algas necesarias para ~
- sensibilización en ~
- neuronas sensoriales de ~
- comportamiento sexual de ~
- memoria de corto plazo en ~
- sifón de ~
- características apropiadas de ~
- potenciales sinápticos en ~
- cultivo en laboratorio de células de ~
- Aplysia californica*
- Aplysia depilans*
- conocimiento *a priori*
- Arancio, Ottavio
- Aristóteles
- Arvanitaki-Chalazonitis, Angelique
- arianización de los bienes
- Ascaris*
- atención
 - basal (ambiental)
 - la dopamina y la ~
 - involuntaria
 - mecanismo de la ~
 - prominencia y ~
 - selectiva
 - memoria espacial y ~
 - voluntaria
- corteza auditiva
- Auerwald, Wilhelm
- la tía Minna y el tío Srul
- Austria
 - las fuerzas de ocupación aliadas en ~
 - campos de concentración en ~
 - asesinato de Dollfuss en ~
 - lealtades políticas cambiantes en ~
 - derrotas militares de ~
 - anexión de ~
 - niega su colaboración con los nazis
 - partido nazi austríaco
 - funcionarios austríacos del Reich nazi
 - antisemitismo racial en ~
 - ciudadanos “rehabilitados” en ~
 - indemnizaciones impagas en ~
 - ley sobre crímenes de guerra
 - véase también* Viena

- Sociedad Austríaca de Fisiología
 actitud de Austria frente al nacional socialismo: simposio sobre “La actitud de Austria frente al nacional socialismo: consecuencias académicas en las ciencias y las humanidades”
- Imperio Austro-Húngaro
 sistema nervioso autónomo
 las emociones y el ~
 funciones del ~
- Avery, Oswald
- Axel, Richard
 como asesor en biotecnología
 patente de biotecnología de ~
 desarrollo de la co-transfección
 Premio Nobel otorgado a ~
 personalidad de ~
 estudios sobre el sentido del olfato
 clonación del receptor de la serotonina
 “síndrome de Axel”
- axón
 gran axón de la langosta de río
 emisión de señales eléctricas, *véase*
 potenciales de acción
 el ~ como proceso
 su función en la emisión de señales
 ~ gigante del calamar
 membrana superficial del ~
 terminales del ~, *véase también* terminales presinápticas del axón
- Aymard, Alfred y Louise
- Talmud de Babilonia
- bacterias
 E. coli
 las ~ en la ingeniería genética
- Baddeley, Alan
- Bailey, Craig
 placas de amiloide β
- Barad, Mark
- Bard, Phillip
- Bargmann, Cori
 laberinto de Barnes
- Bartsch, Dusan
 atención basal (ambiental)
- ganglios basales
 los cuadros obsesivo-compulsivos y los ~
- Baxter, Lewis R., hijo
- Beck, Aaron
- Beckmann, Max
- Bedik, Amy
 psicología conductista
- Benzer, Seymour
- Berg, Paul
- Berkley, George
- Berlín
- Berman, Ronald
- Bernstein, Julius
- Hospital Beth Israel de Boston
- Bettauer, Hugo
Más allá del principio del placer (S. Freud)
- Bibring, Grete
 problema de la integración
 visión binocular, competencia entre los dos ojos
 vías bioquímicas de señalización
- bioética
- Biogen
- Biotechnology General
 industria biotecnológica
 biólogos de la academia en la ~
 la potenciación cognitiva, cuestión ética en la ~
 ingeniería genética e ~
 síntesis de hormonas en la ~
 biólogos moleculares en la ~
 anticuerpos monoclonales e ~
 la industria farmacéutica y la ~
 patentes de las universidades en la ~
- síndrome bipolar
- Birnstiel, Max
- Bliss, Tim
- Bolshakov, Vadim
- Hospital de Veteranos de Boston
- botulismo, toxina del
- encefalitis espongiforme bovina (mal de la vaca loca)
- Bowlby, John
- Boyer, Herbert
- cerebro
 modelos de arcilla del ~
 poder de cómputo del ~
 concepción dualista del ~
 la teoría estructural de Freud y el ~
 diferencias de género y el ~
 individualidad del ~
 unicidad de la mente y el ~
 concepción del ~ como red nerviosa

- cantidad de células en el ~
 ausencia de receptores del dolor en el ~
 proteínas cerebrales
 el psicoanálisis y el ~
 concepción psicoanalítica del ~
 regiones cerebrales, *véanse también*
 regiones específicas
- lesión cerebral
 en la amígdala
 afasias y ~
 en la conmoción
 en el hipocampo
 en la corteza prefrontal
 en la corteza visual
- estudio del cerebro mediante imágenes
 la depresión y el ~
 ~ en el caso de percepciones visuales
 con carga emotiva
 el psicoanálisis y el ~
 la psicoterapia y el ~
 la esquizofrenia y el ~
- cortes laminares de cerebro
 Brenner, Sydney
 terapia dinámica breve
 Brinley, Jack
 Broca, Pierre-Paul
 área de Broca
 Brunelli, Marcello
 Bruner, Jerome
 Buck, Linda
 Byers, Duncan
 Byrne, Jack
 Bystryn, Denise, *véase* Kandel, Denise
 Bystryn
 Bystryn, Iser
 Bystryn, Jean-Claude
 Bystryn, Sara
Caenorhabditis elegans
 comportamiento social de ~
- Cajal, Santiago Ramón y
 descripciones antropomórficas en sus
 clases
 su formación
 desacuerdos con Golgi
 su teoría del aprendizaje
 células de animales recién nacidos que
 estudió
 Premio Nobel otorgado a ~
 homenaje de Sherrington a ~
- método de tinción con sales de plata
véase también doctrina
 doctrina neuronal
- iones de calcio
 Campagna, John
 Canetti, Elias
 Carew, Tom
 Carl Gustaf XVI, rey de Suecia
 Carlsson, Arvid
 Premio Nobel otorgado a ~
 Carossa, Hans
 Castellucci, Vincent
 núcleo caudado
 biología celular
véase también biología molecular
- división celular
 célula
 vías bioquímicas de señalización en la
 ~
 sus componentes
 ~ efectora
 núcleo celular
 funciones especializadas de la ~
 membrana superficial de la ~
- teoría celular
Cellular Basis of Behavior (Kandel)
 [Fundamentos celulares del comporta-
 miento]
 “Cellular Neurophysiological Approaches
 in the Study of Learning” (Spencer y
 Kandel) [Enfoques neurofisiológicos
 celulares en el estudio del aprendizaje]
- sistema nervioso central
 su estructura
- cerebelo
- corteza cerebral
 lesiones de la ~
 divisiones de la ~
 estimulación eléctrica de la ~
 concepción de Gall de la ~
 lóbulos de la ~
 drogas psicodélicas y ~
 su tamaño
 depresión cortical propagada
 la atención voluntaria se inicia en la ~
véase también córtex; regiones corti-
 cales específicas
- córtex
 hemisferios cerebrales

~ separados quirúrgicamente
 canalopatías
 señalización química
véase también neurotransmisores
 Chen, Mary
 desarrollo infantil
 sistema de apego en el ~
 separación de la madre y ~
 estudios psicoanalíticos del ~
 en la esquizofrenia
 iones de cloro
 clorpromazina
 cromosomas
 de *Drosophila*
 pares de ~
 cíngulo
*City Without Jews, The: A Novel About the
 Day After Tomorrow* (Bettauer) [La ciu-
 dad sin judíos: una novela sobre pasado
 mañana]
 condicionamiento clásico
 en *Aplysia*
 ~ de evitación
 atención involuntaria en el ~
 en los análogos neurales del aprendi-
 zaje
 estímulos sensoriales en el ~
 claustro
 terapia conductista cognitiva
 potenciadores de la cognición
 mapas cognitivos
véase también mapa sensorial del
 cuerpo; mapas espaciales
 neurociencia cognitiva
 psicología cognitiva
 supuestos
 desarrollo
 el psicoanálisis y la ~
 estilos cognitivos
 Cohen, David
 Cohen, Gerson D.
 Cohen, Stanley
 Cold Spring Harbor Laboratory
 Collingridge, Graham
 Universidad de Columbia
 patente biotecnológica de la ~
 Centro de Neurobiología y
 Comportamiento
 Facultad de Medicina y Cirugía

Instituto Médica Howard Hughes
 conferencia de prensa en la ~
 computadoras
 especificidad de la conexión
 memoria consciente; *véase* memoria explí-
 cita
 conciencia
 el problema de la integración
 competencia de los ojos en la visión
 binocular
 como proceso biológico
 su evolución
 libre albedrío y ~
 concepción de Freud
 concepciones históricas
 concepciones filosóficas
 psicoanálisis y ~
 reduccionismo y ~
 en pacientes con hemisferios cerebra-
 les separados quirúrgicamente
 subjetividad de la ~
 cognición inconsciente y ~
 unidad de la ~
 definición operativa de la ~
véase también atención
 co-transfección
 Cowan, Max
 CPEB (proteína de unión al elemento de
 poliadenilación citoplasmática)
 Craik, Stanley
 langosta de río
 sus dendritas
 estudios de Freud sobre la ~
 el gran axón de la ~
 CREB (proteína de unión al elemento de
 respuesta al AMP cíclico)
 la proteína activadora y la represora de
 la expresión de genes
 en el hipocampo
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 Crick, Francis
 su carrera
 interés de ~ por el claustro
 su punto de vista sobre la conciencia
 antisemitismo cultural
 Curtis, David
 AMP cíclico
 ~ y el mal de Alzheimer
 el receptor D1 de la dopamina y el ~

- los genes y el ~
 el ~ en el hipocampo
 el ~ en la genética de la memoria de
 largo plazo
 tratamiento con Rolipram y ~
 elemento de respuesta al AMP cíclico
véase también CREB
 citoplasma
 citosina
- Dahl, Hartvig
 Dale, Henry
 y la industria biotecnológica
 Damasio, Antonio
 Fundación DANA
 Darwin, Charles
 Dash, Pramod
 Davanloo, Habib
 Davis, Michael
 defensas psicológicas
 respuestas defensivas
 al temor
 Delay, James
 Demir, Ebru
 dendritas
 potenciales de acción y ~
 de la langosta de río
 propiedades eléctricas de las ~
 registros intracelulares de las ~
 lugar postsináptico de la ~
 su función en el sistema de señalización
 potenciales sinápticos de las ~
 Deniker, Pierre
 Dennett, Daniel
 depresión
 tratamiento con fármacos antidepre-
 sivos
 imágenes cerebrales de la ~
 características clínicas
 terapia conductista cognitiva para la ~
 como perturbación emocional
 componentes genéticos de la ~
 células neuroendocrinas del hipotálamo y
 ~
 incidencia de la ~
 deterioro de la memoria en la ~
 norepinefrina y ~
 comienzo de la ~
 corteza prefrontal y ~
- como ira dirigida contra sí mismo
 acción de la serotonina en la ~
 actitud negativa ante la vida
 Descartes, René
 procesos de desarrollo
véase también desarrollo infantil
 Dickson, Barry
 ADN (ácido desoxirribonucleico)
 disposición en doble hélice
 bases de nucleótidos
 región de control o promotor
 secuenciación del ~
 transcripción del ~
véase también ADN recombinante
 doctrina del deicidio
 Dodd, Jane
 Dollfuss, Engelbert
 dominios
 receptor D₁ de la dopamina
puertas de la percepción, Las (Aldous
 Huxley)
 dopamina
 deterioro senil de la memoria
 la atención y la ~
 en el hipocampo
 receptores de la ~
 la esquizofrenia y la ~
 Doty, Robert
doble hélice, La (James Watson)
 síndrome de Down
Drosophila
 genética de la ~
 temor aprendido en la ~
 comportamiento sexual de la ~
 consumo de drogas
 adicción a drogas
 tratamientos con fármacos
 del deterioro senil de la memoria
 del mal de Alzheimer
 antidepresivos
 antipsicóticos
 combinados con psicoterapia
 drogas tranquilizantes
 receptor D₂ de la dopamina
 dualismo
 Dudai, Yadin
 Duman, Ronald
 Duncan, C. P.
 polarización dinámica

Ebbinghaus, Hermann
 curva del olvido
 palabras sin sentido
 Ebert, Thomas
 Eccles, John
 en Australia
 dualismo de ~
 “falsación” de la teoría por parte de ~
 en Nueva Zelanda
 Premio Nobel otorgado a ~
 papel de ~ en la polémica sobre “la sopa y la chispa”
 Edelman, Gerald
 Edelson, Marshall
 células efectoras
 genes efectores
 proteínas efectoras
 yo
 definición del ~
 coordenadas espaciales egocéntricas
 Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst
 Eichmann, Adolf
 Eisenberg, Paul Chaim
 Ekman, Peter
 señalización eléctrica
 y la polémica sobre “la sopa y la chispa”
véase también potenciales de acción;
 potenciales sinápticos
 electricidad, propagación pasiva de la
 electrodos
 microscopio electrónico
 sistemas electrofísicos de registro
 “Electrophysical Patterns of Serotonin and
 LSD Interaction on Afferent Cortical
 Pathways” (Kandel) [Perfiles electrofísicos de la interacción entre serotonina y LSD en las vías corticales aferentes]
 perturbaciones emocionales
véanse también las perturbaciones específicas
 emociones
 conscientes e inconscientes
 en la memoria de largo plazo
 circuitos neurales de las ~
 ~ positivas
 percepción visual y ~
véase también temor
 empirismo

sistema endocrino
 corteza entorrinal
 factores ambientales
 estímulos ambientales
 genes y ~
 enzimas
 adenilil ciclasa
véase también proteína quinasa A
 epilepsia
 idiopática
 de H. M.
 epilepsia de Bravais-Jackson
 trabajos neuroquirúrgicos de Penfield sobre la ~
 amnesia retrógrada o retrospectiva en la ~
 escuela secundaria Erasmus Hall
 reacción de huida
Escherichia coli
 en la ingeniería genética
 etología
 Etkin, Amit
 Evarts, Ed
 evolución
 cultural
 darwiniana
 el temor se conservó a lo largo de la ~
 la memoria implícita se conservó a lo largo de la ~
 el aprendizaje en cuanto aptitud conservada a lo largo de la ~
 mutaciones en la ~
 la selección natural en la ~
 Ewalt, Jack
 animales experimentales
 gatos
 ranas
 peces de colores
 invertebrados, *véase* animales experimentales invertebrados
 recién nacidos
 palomas
 ratas
 elección de los ~
véase también ratones; monos; conejos
 memoria explícita
 deterioro senil benigno de la memoria
 recuerdos con carga emotiva y ~

- prominencia y memoria
 almacenamiento de la ~, *véase también*
 hipocampo
 la atención voluntaria en la ~
véase también mapas espaciales; memo-
 ria espacial
*La expresión de las emociones en los anima-
 les y en el hombre* (Charles Darwin)
- reconocimiento de rostros
 expresiones faciales
 Fatt, Paul
 temor
 la amígdala y el ~
 sus componentes conscientes e incons-
 cientes
 el ~ conservado a lo largo de la evolu-
 ción
 respuestas defensivas ante el ~
 predisposición genética al ~
 inhibición del ~
 instintivo
 aprendido
 patológico
 valor del ~ para la supervivencia
 véase también ansiedad
- Fechner, Gustav
 Felderg, William
 reacción de “lucha o huida”
 señales transmitidas mediante un primer
 mensajero
 Fischbach, Ruth y Gerry
 Fischer, Heinz
 recuerdos que aparecen como un destello
 Fleming, Jonathan
 Flexner, Louis
 Flourens, Pierre
 Forbes, Alexander
 olvido
 fases del ~
 genética directa
 síndrome del cromosoma X frágil
- Francia
 antisemitismo en ~
 la familia Bystryn en ~
 Instituto Pasteur
 ~ reclama el legado de Nobel
 la ciencia en ~
- Frank, Karl
 Franklin, Rosalind
 Federico II “el Grande”, rey de Prusia
 Frederickson, Donald
 asociación libre
 libre albedrío
 Freud, Anna
 Freud, Sigmund
 sobre las agnosias
 sobre la ansiedad
 estudio de las neuronas de la langosta
 de río
 la depresión según ~
 la psicología empírica, objetivo de ~
 exilio en Inglaterra
 mecanismo de aprendizaje propuesto
 por ~
 sus investigaciones en neuroanatomía
 estilo de su prosa
 descubrimiento del determinismo psí-
 quico
 su método psicoterapéutico
 su teoría estructural
 la mente inconsciente según ~
 como emigrado vienés
- Fritsch, Gustav Theodor
 ranas
 su desarrollo
From Neuron to Brain (Kuffler y Nicholls)
 lóbulo frontal
 área de Broca del ~
 mosca de la fruta
 véase también Drosophila
 proteína “*fruitless*”
 resonancia magnética nuclear funcional
 (RMNf)
- Furshpan, Edwin
 Fuster, Joaquín
- GABA (ácido g-amino butírico)
 Gage, Phineas
 Gall, Franz Joseph
 teoría de la localización de las funcio-
 nes
 frenología
- Galvani, Luigi
 Gasser, Herbert
 péptido liberador de gastrina
 teoría del efecto “*gateway*”
 enfermedad de Gaucher

- Gazzaniga, Michael
 Gehrler, Elisabeth
 diferencias de género
 clonación de genes
 Genentech
 genes
 activadores
 alelos
 que rigen la postura de huevos en *Aplysia*
 el AMP cíclico y los ~
 dominios de los ~
 efectores
 estímulos ambientales y ~
 supresión de ~
 aprendizaje y ~
 mutante
 proteínas particulares codificadas por ~
 de priones
 reguladores
 mecanismos reguladores de los ~
 replicación de ~
 represor
 de las neuronas de la médula espinal
 en cultivos de laboratorio
 transcripción de ~
 véase también cromosomas; ADN
 código genético
 componentes de las enfermedades genéticas
 alelos
 en la depresión
 defectos de los canales iónicos
 en la esquizofrenia
 ingeniería genética
 las bacterias en la ~
 alelos causantes de enfermedades e ~
 y síntesis de hormonas
 en ratones
 transgénesis
véase también *Drosophila*; ADN recombinante
 predisposición genética
 al temor
 “Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Protein” (Jacob y Monod) [Mecanismos genéticos de regulación en la síntesis de proteína]
- genética
 de *Drosophila*
 directa
 y defectos de los canales iónicos
 molecular
 véase también memoria de largo plazo, estudios genéticos de la antisemitismo racial y ~
 inversa
 genoma
 Alemania
 autocrítica después de la Segunda Guerra Mundial
 véase también nazis; nazismo
 psicología de la Gestalt
 Gilbert, Walter
 glucosa
 glutamato
 en el hipocampo
 Goelet, Philip
 Goldberg, Michael
 Goldberger, Robert
 Goldman-Rakic, Patricia
 Goldschmidt, Richard
 Golgi, Camillo
 rechazo de la doctrina neuronal
 Premio Nobel otorgado a ~
 Gombrich, Ernst
 Goodman, Corey
 Grant, Seth
 Greengard, Paul
 Premio Nobel otorgado a ~
 su desempeño en la junta asesora de Synaptic Pharmaceuticals
 Gregory, Richard
 Grundfest, Harry
 su carrera
 cuestiona la transmisión química en los procesos del senador McCarthy
 Purpura y ~
 su jubilación
 Grynszpan, Herschel
 guanina
 habituación
 en *Aplysia*
 reacciones defensivas y ~
 en las investigaciones sobre desarrollo de infantes

- en los análogos neurales del aprendizaje
- estímulos sensoriales en la ~
- comportamiento sexual y ~
- alucinaciones
 - auditivas
 - en las crisis epilépticas
 - visuales
- Habsburgo, dinastía de los
- Harlow, Harry
- Harlow, John
- Hartmann, Ernst
- Universidad de Harvard
 - véase también* Centro de Salud Mental de Massachusetts
- Häupel, Michael
- Hausman, Louis
- Hawkins, Robert
- traumatismo craneano
 - amnesia retrógrada o retrospectiva causada por ~
- Hebb, D. O.
- Helmholtz, Hermann von
 - sus estudios sobre la percepción
 - concepto de inferencia inconsciente
- Hen, Rene
- Henneman, Elwood
- Hermisenda*
- facilitación heterosináptica
- Hill, A. V.
- Hilten, Kathy
- hipocampo
 - y deterioro senil benigno de la memoria
 - y mal de Alzheimer
 - receptor AMPA en el ~
 - fármacos antidepresivos e ~
 - de las aves
 - detector de coincidencias en el ~
 - la proteína CREB en el ~
 - el AMP cíclico en el ~
 - lesiones del ~
 - circunvolución dentada del ~
 - la dopamina en el ~
 - el glutamato en el ~
 - receptores ionotrópicos en el ~
 - de los conductores de taxi de Londres
 - potenciación de largo plazo en el ~
 - representación multisensorial en el ~
- circuitos neurales del ~
- el receptor NMDA en el ~
- vía perforante e ~
- células de lugar del ~
- células piramidales del ~
- registro de potenciales de acción del ~
- vía colateral de Schaffer
- señales transmitidas con segundos mensajeros en el ~
- información sensorial e ~
- cortes laminares de ~
- sinapsis en el ~
- véase también* mapa espacial; memoria espacial
- Hipócrates
- Hirsch, Joy
- Hirsh, David
- histamina
- Historia Naturalis* (Plinio el Viejo)
- Hitler, Adolf
 - reunión de Schuschnigg con ~
 - en Viena
- Hitzig, Edward
- H. M. (paciente epiléptico)
- Hobson, Alan
- Hochner, Benjamin
- Hodgkin, Alan
 - su conferencia
 - Premio Nobel otorgado a ~
 - estudios sobre el axón gigante del calamar
- Holt, Robert
- Holton, Gerald
- depresión homosináptica
- abejas
- hormonas
 - de *Aplysia*
 - epinefrina
 - del crecimiento
 - insulina
 - de las células neuroendocrinas
 - peptídicas
 - somatostatina
 - síntesis de ~
- Instituto Médico Howard Hughes
- Hubel, David
- Hughes, Howard
- humores, teoría de los
- mal de Huntington

- Huxley, Aldous
Huxley, Andrew
 Premio Nobel otorgado a ~
Hyman, Steven
hipotálamo
 y temor aprendido
 células neuroendocrinas del ~
- ello
 definición del ~
memoria implícita
 la ~ se conservó a lo largo de la evolución
 proteína CREB y ~
 ~ con carga emotiva
 la atención involuntaria en la ~
 perturbaciones de la ~
 prominencia en la ~
 almacenamiento de la ~
 véase también condicionamiento clásico; habituación; sensibilización
En el castillo de Barba Azul (Georg Steiner)
Innitzer, Theodor, cardenal
Instituto Pasteur
condicionamiento instrumental
insulina
Integrative Action of the Nervous System, The (Sherrington) [La acción integradora del sistema nervioso]
interneuronas
 de *Aplysia*
 inhibidoras
 moduladoras
psicoterapia interpersonal
La interpretación de los sueños (Sigmund Freud)
animales invertebrados experimentales
 cucaracha
 langosta de río
 mosca de la fruta
 véase también Drosophila
 abeja
 sanguijuela
 langosta de mar
 bicho bolita
 elección de los ~
 caracoles
 véase también Aplysia
 calamar
 véase también bacterias; gusanos
sesgo del investigador
atención involuntaria
canal iónico
 de los receptores de acetilcolina
 defectos genéticos en el ~
 canales pasivos de potasio
 canal S
 canal activado por transmisores
 canal activado por voltaje
hipótesis iónica
receptores ionotrópicos
 en el hipocampo
poro iónico
iones
 de calcio
 de cloro
 de potasio
 de sodio
- Jackson, John Hughlings
epilepsia de Bravais-Jackson
Jacob, François
 ciencia diurna y ciencia nocturna
 sus estudios sobre la regulación de los genes
Jacobson, Carlyle
James, William
Jamison, Kay
Jessell, Tom
Seminario Teológico Judío
Judíos
 indemnizaciones impagas a los ~ austríacos
 su presunta conspiración para dominar el mundo
 su importancia cultural
 Holocausto
 véase también nazis, nazismo
 la comunidad judía vienesa en la actualidad
 valores de los ~
 festividad de *Yom Kippur*
 véase también antisemitismo
- Jörnvall, Hans
Journal of General Physiology
Journal of Neurophysiology
Journal of Physiology
Journal of the American Medical Association

- Jünger, Ernst
- Kafka, Franz
- Kallman, Franz
- Kaltenbrunner, Ernst
- Kandel, Allison
- Kandel, Billy
- Kandel, Charlotte Zimels
 antecedentes familiares
 su muerte
 su emigración forzosa
- Kandel, Denise Bystryn
 sus colecciones de arte
 su carrera
 en Francia
 ~ y el Premio Nobel
 sus experiencias durante la Segunda Guerra Mundial
- Kandel, Elise Wilker
- Kandel, Emily
- Kandel, Eric R.
 sus colecciones de arte
 sus empresas de biotecnología
 nacimiento
 infancia en Viena
 formación universitaria
 educación primaria
 emigración forzosa
 educación secundaria
 premios y distinciones recibidos
 residencia médica
 en la facultad de medicina
 Premio Nobel otorgado a ~
 aficionado a la ópera
 como padre
 su psicoanálisis personal
 residencia en psiquiatría
- Kandel, Hermann
 antecedentes familiares
 su tienda en Brooklyn
 muerte
 emigración forzosa
 ficha de ~ en la Kultusgemeinde
 arrestado por los nazis
 trabajo en una fábrica de cepillos de dientes
 su juguetería
 su integridad
- Kandel, Lewis (Ludwig)
- logros académicos
 carrera
 muerte
 emigración forzosa
 durante la Segunda Guerra Mundial
- Kandel, Libby
- Kandel, Minouche
 véase Sheinfeld, Minouche Kandel
- Kandel, Paul
 y el Premio Nobel
- Kant, Immanuel
- Instituto Karolinska
- Katz, Bernard
 descubrimiento de los receptores ionotrópicos
 estudios sobre las sinapsis del calamar
- Katman, Irene
- Kellendonk, Christoph
- Kentros, Cliff
- Kernberg, Otto
- Kety, Seymour
- Khorana, Har Gohind
- quinasas
 proteína quinasa regulada por calcio y calmodulina
 MAP ~
 véase también proteína quinasa A
- Klerman, Gerald
- Klestil, Thomas
- Klimt, Gustav
 supresión de genes
- Koch, Christof
- Koester, John
- Kokoschka, Oskar
- Kornhuber, Hans
- Kornorski, Jerzy
- Kraus, Karl
- Krebs, Ed
- Krenek, Ernst
- Kriegstein, Arnold
- Kris, Anna
- Kris, Ernst
- Kris, Marianne Rie
- Kris, Tony
- Kristallnacht*
 motivos desencadenantes
 pretexto alegado
- Kubie, Lawrence
- Kuffler, Stephen

- en Australia
- en la Sociedad Austríaca de Fisiología
- estudios sobre las dendritas de la langosta de río
- su muerte
- emigración forzosa
- homenaje a ~
- fundación del departamento de neurobiología
- estudios sobre las células de la retina
- Kupfermann, Irving

- Laborit, Henri
- Lange, Carl
- lenguaje
- Larousse Encyclopedia of Animal Life, The*
- Lashley, Karl
 - teoría de la acción de masa
- Premio Lasker
- Los últimos días de la humanidad* (Karl Kraus)
- Launsky-Tieffenthal, Peter
- Laurencia pacifica*
- L-DOPA
- temor aprendido
 - en los estados de ansiedad
 - en el condicionamiento clásico de evitación
 - ensayo comportamental
 - en *Drosophila*
 - genética molecular del ~
 - circuitos neurales del ~
 - fobias y ~
 - la sensibilización como ~
- seguridad aprendida
- aprendizaje
 - cambios anatómicos producidos por el ~
 - conductista
 - teoría de Cajal sobre el ~
 - transmisión química y eléctrica en el ~
 - se conservó a lo largo de la evolución
 - período crítico en el ~
 - procesos de desarrollo en el ~
 - en los primeros años de vida
 - genes y ~
 - estudios genéticos sobre el ~
 - e individualidad en los seres humanos
- condicionamiento instrumental en el ~
- laberintos
- de palabras sin sentido
- ~ con un ensayo
- enfoque reduccionista del ~
- reflejo
- volver a aprender
- la repetición en el ~
- mapas espaciales y ~
- eficacia sináptica en el ~
 - véase* eficacia sináptica
- su valor para la supervivencia
- plasticidad sináptica en el ~
 - véase también* condicionamiento clásico; habituación; memoria de largo plazo; análogos neurales del aprendizaje; eficacia sináptica
- LeDoux, Joseph
- Lepus marinus*
- Lettvin, Jerry
- Libet, Benjamin
- Lichtenberger, Elisabeth
- princesa Lilian
- Limax*
- síntesis local de proteína
- Locke, John
- Loewi, Otto
- Lomo, Terje
- taxistas de Londres
- “Long and Short of Long-Term Memory, The” (Kandel y Goelet) [Lo que hay de largo y de corto en la memoria de largo plazo]
- facilitación de largo plazo
- memoria de largo plazo
 - cambios anatómicos necesarios para la ~
 - en *Aplysia*
 - consolidación de la ~
 - duración de la ~
 - emocional
 - en H. M.
 - síntesis de proteína necesaria para la ~
 - amnesia retrógrada o retrospectiva y ~
 - como memoria secundaria
 - conversión de la memoria de corto plazo en ~

- su almacenamiento
 labilidad de la ~
véase también hipocampo; aprendizaje
 memoria de largo plazo, estudios genéticos sobre la
 papel de la CPEB
 papel de la CREB
 papel del AMP cíclico
 papel de las proteínas reguladoras de genes
 síntesis local de proteína en la ~
 mecanismo de mantenimiento de la ~
 papel de la MAP quinasa
 papel de las interneuronas moduladoras
 papel del ARNm
 papel de los priones
 papel de la proteína quinasa A
 papel de la serotonina
 el marcado sináptico en la ~
 potenciación de largo plazo
 deterioro senil benigno de la memoria y ~
 mal de Alzheimer y ~
 en la amígdala
 mapas espaciales y ~
 Lorenz, Konrad
 Lowenstein, Rudolph
 LSD (dietilamida del ácido lisérgico)
 sus efectos
 la serotonina y el ~
 alucinaciones visuales que genera
 Lueger, Karl
 Lumer, Eric
 Lynch, Gary

 McCarthy, Joseph
 McCarty, Maclyn
 McGinn, Colin
 MacKinnon, Roderick
 MacLeod, Colin
 mal de la vaca loca (encefalitis espongiforme bovina)
 Mahler, Gustav
 Mann, Thomas
El hombre que confundió a su mujer con un sombrero (Oliver Sacks)
 MAP quinasa
 Margolin, Sydney

 Marks, Paul
 Marshall, Wade
 su enfermedad mental
 descubrimiento del mapa sensorial del cuerpo
 Martin, Kelsey
 Centro de Salud Mental de Massachusetts
 teoría de la acción de masa
 separación de la madre, estudios sobre la
 Mayford, Mark
 Mayr, Ernst
 aprendizaje en un laberinto
 región medial del lóbulo temporal
 circuitos mediadores
 Laboratorio del Consejo de Investigaciones Médicas
 sociología médica
 hipótesis de la membrana
 recuerdos
 núcleo de los ~
 emocionales
 ~ que aparecen como un destello doloroso persistente
 traumáticos
 de Virginia Woolf
 memoristas
 memoria
 asociaciones en la ~
 como función mental singular
 excepcionalmente buena
 formas de ~
 la memoria es gradual o paulatina
 aprendizaje en un laberinto y ~
 en la transmisión de la cultura
véase también memoria explícita; memoria implícita; memoria de largo plazo; memoria de corto plazo.
 perturbaciones de la memoria
 en la depresión
 tratamiento con fármacos
 en el caso de H. M.
 teoría de la acción de masa
 amnesia retrógrada o retrospectiva
 en la esquizofrenia
véase también deterioro senil benigno de la ~; mal de Alzheimer
 Memory Pharmaceuticals
 recuperación de los recuerdos
 almacenamiento (de la memoria)

- en *Aplysia*
- transmisión química y eléctrica en el ~
- en el caso de recuerdos con carga emotiva
- de la memoria de largo plazo
- modelo de una etapa
- enfoque reduccionista del ~
- su labilidad
- de la memoria de corto plazo
- en regiones específicas del cerebro
véase también hipocampo
- plasticidad sináptica en el ~
- teorías del ~
- modelo de dos etapas
- Mendel, Gregor
- “facultades mentales”
- enfermedades mentales
 - modelos en animales
 - bioética y ~
 - tratamiento con fármacos
 - factores ambientales y ~
 - ~ funcionales y orgánicas
 - componentes genéticos
 - predisposición genética
 - incidencia de las ~
 - investigación de las causas
 - perturbaciones neurológicas
 - examen *post mortem* y ~
 - determinismo psíquico
 - el estigma social de las ~
 - transferencia del conocimiento básico a la práctica
 - véanse también* las perturbaciones mentales específicas
- Merzenich, Michael
- ARN mensajero (ácido ribonucleico)
 - ~ activo y silente
- receptores metabotrópicos
- ratones
 - deterioro senil benigno de la memoria en los ~
 - ansiedad en ~
 - condicionamiento clásico
 - modificados genéticamente
 - reacción instintiva de temor
 - temor aprendido en los ~
 - seguridad aprendida en los ~
 - modelo de la esquizofrenia en ratones
- cruza selectiva
- sentido del olfato en los ~
- memoria espacial en los ~
- tareas espaciales que aprenden los ~
- Milk Train Doesn't Stop Here Anymore, The* (Tennessee Williams)
- Milner, Brenda
 - su paciente, H. M.
 - experimento con H. M.: dibujar una estrella
- Milstein, César
- mente
 - unicidad de la ~ y el cerebro
 - concepción empirista y racionalista de la ~
 - concepción de Kant
 - alma y ~
- ciencia de la mente
 - para la ~, todos los procesos mentales son biológicos
 - métodos experimentales de estudio
 - teoría estructural freudiana de la ~
 - rumbos de la ~ en el futuro
- drogas que afectan la mente
véase también LSD
- problema de la mente y el cuerpo
- neuronas espejo
- Mitzi (mucama)
- circuitos moduladores
- interneuronas moduladoras
- neurotransmisores moduladores
- biología molecular
 - y la industria biotecnológica
 - véase también* memoria de corto plazo, su biología molecular
- cognición molecular
- genética molecular
véase también memoria de largo plazo; estudios genéticos de sociobiología molecular
- inhibidores de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO)
- monos
 - coordenadas egocéntricas de los ~
 - estudios sobre la separación de la madre
 - neuronas espejo en los ~
 - mapa sensorial del cuerpo en los ~
- anticuerpos monoclonales
- Monod, Jacques

- Hospital Montefiore
 Instituto Neurológico de Montreal
 Morgan, Thomas Hunt
 Morris, Richard
 corteza motora
 neuronas motoras
 liberación de acetilcolina
 potenciales de acción de las ~
 de *Aplysia*
 en las reacciones reflejas coordinadas
 recepción en las ~ de señales excitato-
 rias e inhibitorias
 potenciales sinápticos y ~
- Mountcastle, Vernon
 Movshon, Anthony
 Mozart, Wolfgang Amadeus
 Muller, Robert
 Mullinex, Kathleen
 esclerosis múltiple
Murex
 células musculares
 músicos
 Musil, Robert
 Muzicant, Ariel
- Nachmanson, David
 Nagel, Thomas
 Academia Nacional de Ciencias
 Instituto Nacional para la Salud Mental
 (NIMH)
 Instituto Nacional de la Salud (NIH)
 beca del NIH
 la cultura científica del NIH
 Nacional Socialismo
 véase nazis; nazismo
 selección natural
Nature
 “Nature of Conduction in Nerve”
 (Hodgkin) [La naturaleza de la conduc-
 ción nerviosa]
Nature Reviews Neuroscience
 nazis, nazismo
 plataforma del ~
 anexión de Austria
 el ~ austríaco
 Austria niega su colaboración con los
 ~
 campos de concentración ~
 arresto de Hermann Kandel
- el nacionalismo pangermánico de los ~
 científicos obligados a emigrar por los
 ~
Sturm Abteilung (SA), fuerzas de cho-
 que ~
 circuitos de retroalimentación negativa
 Neisser, Ulric
 células nerviosas
 véase neuronas
 análogos neurales del aprendizaje
 condicionamiento clásico en los ~
 diseño experimental de los ~
 la habituación en los ~
 la facilitación heterosináptica en los ~
 la depresión homosináptica en los ~
 subsidio del NIH para el estudio de ~
 recuperación de la depresión homosi-
 náptica en los ~
 la sensibilización en los ~
 la estimulación sensorial en los ~
 el potencial sináptico en los ~
 circuitos neurales (vías)
 en *Aplysia*
 especificidad de la conexión en los ~
 de las emociones
 fórnix
 del hipocampo
 del temor aprendido
 mediadores
 moduladores
 retroalimentación negativa
 vía perforante
 redundancia de los ~
 vía colateral de Schaffer
 de los sistemas neuronales simples
 y las teorías de almacenamiento de la
 memoria
 véase también sinapsis
 “Neurocognitive Enhancement: What Can
 We Do and What Should We Do?”
 (Kandel et al.) [Potenciadores cogniti-
 vos: ¿qué podemos hacer y qué debe-
 mos hacer?”
 células neuroendocrinas
 neuroética
Neuroethics: Mapping the Field [Neuroética:
 mapa del nuevo campo]
 perturbaciones neurológicas
 esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

su ubicación anatómica
 canalopatías
 enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
 síndrome del cromosoma X frágil
 enfermedad de Gaucher
 componentes genéticos de las ~
 mal de Huntington
 esclerosis múltiple
 miastenia grave
 mal de Parkinson
 poliomielitis
 prión
 “Neuronal Controls of a Behavioral Response Mediated by the Abdominal Ganglion of *Aplysia*” (Kandel y Kupfermann) [Control neural de una respuesta comportamental mediada por el ganglio abdominal de *Aplysia*]
 sistemas neuronales simples
 doctrina de la neurona
 clases de neuronas
 principios de la ~
 véase también Cajal, Santiago Ramón y
 neuronas
 cuerpo celular de las ~
 clases de ~
 componentes de las ~
 velocidad de conducción a lo largo de la neurona
 estados patológicos y ~
 polarización dinámica de las ~
 señalización eléctrica en las ~
 acción excitatoria de las ~
 acción inhibitoria de las ~
 funciones integradores de las ~
 número de ~
 tiempo de reacción de las ~
 campo receptor de la neurona
 bucles de autoexcitación de las ~
 forma de las ~
 tamaño de las ~
 membrana superficial de las ~
 singularidad de las ~
 véase también axón; dendritas
 neuropsicología
 perturbaciones neuróticas
 neurotransmisores
 acetilcolina

excitatorios
 GABA
 inhibidores
 canales iónicos activados por ~
 receptores ionotrópicos activados por ~
 ~
 moduladores
 norepinefrina
 péptido neurotransmisor
 liberación de ~
 en la polémica de la “sopa contra la chispa”
véase también dopamina; glutamato; serotonina
Nuevas lecciones introductorias al psicoanálisis (Sigmund Freud)
 Newsome, William
 Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York
 charla de Eric Kandel en el Día del Estudiante
 División de Neurobiología y Comportamiento
 Nicholls, John
 Nicoll, Roger
 Nirenberg, Marshall
 receptor NMDA
 Nó, Rafael Lorente de
 Nobel, Alfred
 Fundación Nobel
 comités de selección
 legado inicial
 su creación
 primeros premios otorgados
 Medalla del Premio Nobel
 Premio Nobel de la Paz
 Premios Nobel otorgados
 a Adrian y Sherrington
 a Axel y Buck
 a Cajal y Golgi
 a Carlsson, Greengard y Kandel
 véase también Kandel Eric R., su Premio Nobel
 a Dale y Loewi
 a Eccles
 a Gilbert
 a Hill
 a Hodgkin y Huxley
 a MacKannon

- a Prusiner
 a Tonegawa
 canales pasivos de potasio
 palabras sin sentido
 norepinefrina
 bases de nucleótidos
 tripletes de ~
 núcleo celular
 Nunberg, Henry
 Nunberg, Herman
- cuadros obsesivo-compulsivos
 y los ganglios basales
 terapia conductista cognitiva para los
 ~
- lóbulo occipital
El ratón, la mosca y el hombre (François Jacob)
 O'Keefe, John
Proyecto de psicología (Sigmund Freud)
Introducción al narcisismo (Sigmund Freud)
 condicionamiento operante
 Orden pour le Mérite
Organization of Behavior, The: A Neuropsychological Theory (D. O. Hebb)
 Ostow, Mortimer
 Oxford Partners
- Palade, George
 Palay, Sanford
 nacionalismo pangermánico
 ataques de pánico
 relación entre padres e hijos
 lóbulos parietales
 Parkinson, mal de
 localización anatómica del ~
 tratamiento con dopamina
 Pasteur, Louis
 vías neurales
 véase circuitos neurales
 Pavlov, Ivan
 Pelinka, Anton
 Penfield, Wilder
 estimulación eléctrica de la corteza
 percepción
- véase también* información sensorial;
 representación sensorial; *cada uno de los sentidos*
 vía perforante
 ganglios autónomos periféricos
 sistema nervioso periférico
 Pernkopf, Eduard
 Atlas de anatomía
 ~ y las víctimas de campos de concentración
 Perutz, Max
 industria farmacéutica
 filosofía
 la conciencia según la ~
 empirismo y racionalismo
 fobias
 tratamiento con fármacos
 fosforilación
 frenología
 Picasso, Pablo
 Pilzecker, Alfons
 células de lugar
 Platón
 Plinio el Viejo
 Polan, Jonathan
 Polonia
 campos de exterminio nazis en ~
 poliomielitis
 Popper, Karl
 reforzamiento positivo
 tomografía por emisión de positrones (PET)
 célula postsináptica
 neuronas postsinápticas
 estrés postraumático
 terapia conductista cognitiva
 tratamiento con fármacos
 temor aprendido en el ~
 manifestaciones del ~
 iones de potasio
 radiactivos
 Potter, David
 preconsciente
 corteza prefrontal
 lesiones
 depresión y ~
 sus funciones
 investigación científica de la ~
 memoria de trabajo en la ~

corteza premotora
 terminales presinápticas del axón
 modificación del número de terminales
 neuronas presinápticas
 memoria primaria
Principios de Neurociencia (Kandel y Schwartz)
Principios de Psicología (William James)
 priones
Proyecto de una psicología para neurólogos (Sigmund Freud)
 promotor
 proteína quinasa A
 y el mal de Alzheimer
 en la genética de la memoria de largo plazo
 proteínas
 de los receptores de acetilcolina
 aminoácidos de las ~
 en el cerebro
 su elaboración en la célula
 efectoras
 ~ “fruitless”
 que regulan genes
 codificación de las ~ en los genes
 y las quinasas
 síntesis local de ~
 la memoria de largo plazo exige la síntesis de ~
 de la membrana
 carga negativa de las ~
 fosforilación de las ~
 priones
 Prusiner, Stanley
 drogas psicodélicas
 véase también LSD
 psiquiatría
 académica
 antidepresivos y ~
 drogas antipsicóticas y ~
 residencia en psiquiatría de Eric R. Kandel
 enfermedades mentales que trata la psiquiatría
 psicoanalítica
 durante la Segunda Guerra Mundial
 determinismo psíquico
 psicoanálisis

y conductismo
 el cerebro según el ~
 importancia de la biología cerebral para el ~
 imágenes del cerebro y ~
 estudios psicoanalíticos sobre el desarrollo infantil
 la psicología cognitiva y el ~
 la conciencia y el ~
 la depresión según el ~
 de Eric R. Kandel
 miras terapéuticas más vastas en el ~
 la interpretación en el ~
 la introspección en el ~
 como especialidad no empírica
 objetividad del ~
 aportes originales del ~
 enfoque reduccionista del ~
 la resistencia en el ~
 para la esquizofrenia
 método terapéutico del ~
 véase también psicoterapia
 la transferencia en el ~
 véase también Freud, Sigmund
The Psychoanalytic Study of the Child, The
 psicología
 véase también psicología conductista;
 psicología cognitiva
 psicopatología
Psicopatología de la vida cotidiana (Sigmund Freud)
 psicofarmacología
 véase tratamientos con fármacos
 psicosis
 véase también esquizofrenia
 enfermedades psicosomáticas
 psicoterapia
 imágenes del cerebro y ~
 dinámica breve
 conductista cognitiva
 ensayos clínicos controlados de la ~
 tratamiento con fármacos combinado con ~
 ~
 fundamentada en pruebas empíricas
 interpersonal
 su duración óptima
 estudios de los resultados de la ~
 protección de la intimidad del paciente
 breve

- para situaciones de crisis
cambios estructurales producidos por la ~
cuyo eje es la transferencia
- Purpura, Dominick
células piramidales
de la amígdala
- quanto
Quinn, Chip
- conejos
mapa sensorial del cuerpo en los ~
- antisemitismo racial
Rall, Willifred
Ramachandran, Vilayanur
Rappaport, Judy Livant
racionalismo
potencial de disposición
receptores
de la acetilcolina
AMPA
de la dopamina
del GABA
del péptido liberador de gastrina
ionotrópicos
metabotrópicos
NMDA
del dolor
para el sentido del olfato
de la serotonina
del tacto
- control recíproco
ADN recombinante
método de co-transfección para el ~
en la síntesis de proteínas
véase también ingeniería genética
- registros intracelulares
recuperación de la depresión homosináptica
período refractario
Reiser, Morton
volver a aprender
represión
res cogitans y *res extensa*
resistencia
potencial de membrana en reposo
- retina
amnesia retrospectiva o retrógrada
circuitos reverberantes
genética inversa
ribosomas
Rizzolati, Giacomo
ARN (ácido ribonucleico)
mensajero; *véase* ARN mensajero
Universidad Rockefeller
Rogan, Michael
Roland, Lewis
Rolipram
Iglesia Católica Romana
doctrina del deicidio
el dualismo y la ~
Ryle, Gilbert
- Sacks, Oliver
seguridad aprendida
Safire, William
prominencia
Samuelson, Bengt
Sanger, Frederick
Schacher, Samuel
Schacter, Daniel
Schaffer, vía colateral de canal S
Scheller, Richard
Schiele, Egon
Schildkraut, Joseph
esquizofrenia
tratamiento con drogas antipsicóticas
imágenes cerebrales y ~
síntomas cognitivos de la ~
delirios
descarrilamiento o laxitud de las asociaciones
causas en el desarrollo
desencadenantes ambientales
transmisión excesiva de dopamina en la ~
embotamiento afectivo
componentes genéticos de la ~
predisposición genética a la ~
alucinaciones
incidencia de la ~
deterioro de la memoria
síntomas negativos de la ~

- síntomas positivos de la ~
 episodios psicóticos
 como perturbación del pensamiento
 personalidad esquizoide
 Schleiden, Mattias Jakob
 Schnitzler, Arthur
 Schönberg, Arnold
 Schönerer, Georg von
 Schorske, Carl
 Schrödinger, Erwin
 Schuschnigg, Kurt von
 Schlüssel, Wolfgang
 Schwann, Theodor
 Schwartz, James H.
 Schweitzer, Frederick
Science
 ciencia, científicos
 temas de investigación admisibles en la
 ciencia
 básica y ciencia clínica
 ciencia sesgada e insesgada
 comercialización de la ciencia
 véase industria biotecnológica
 ciencia diurna y ciencia nocturna
 debates en la ciencia
 la ética científica
 científicos que debieron emigrar por el
 nazismo
 la ciencia en Francia
 libertad de investigación
 contexto intelectual de la ciencia
 sesgo del investigador
 contexto social de la ciencia
 los riesgos de la investigación científica
 la capacitación del científico
 véase también mente, ciencia de la
 Scoville, William
 Searle, John
 algas marinas
 memoria secundaria
 señales transmitidas mediante segundos
 mensajeros
 seguridad, sensación de
 Seeman, Philip
 atención selectiva
 inhibidores selectivos de la recaptación de
 serotonina (ISRS)
 yo, conciencia del
 Semrad, Elvin
 sensibilización
 en *Aplysia*
 como temor aprendido
 en los análogos neurales del aprendi-
 zaje
 estímulos sensoriales en la ~
 valor para la supervivencia
 véase también eficacia sináptica
 homúnculo sensorial
 información sensorial
 el hipocampo y la ~
 véase también cada uno de los sentidos
 mapa sensorial del cuerpo
 en los monos
 en los músicos
 neuronas sensoriales
 el problema de la integración en las ~
 mapas cognitivos en las ~
 estudio electrofisiológico de las ~
 perspectivas de la investigación sobre ~
 procesos reconstructivos en las ~
 estimulación sensorial
 en la habituación
 en la sensibilización
 serotonina
 en la depresión
 en la genética de la memoria de largo
 plazo
 el LSD y la ~
 inhibidores de la MAO y ~
 receptores de la ~
 comportamiento sexual
 de *Aplysia*
 de *Drosophila*
 habituación y ~
 Sharp, Philip
 Shaw, E.N.
 Sheinfeld, Izzy
 Sheinfeld, Maya
 Sheinfeld, Minouche Kandel
 su nacimiento
 el Premio Nobel y ~
 poema de ~
 Sheinfeld, Rick
 Shelanski, Michael
 Shereshevski, S.V.
 Sherrington, Charles
 Premio Nobel otorgado a ~
 memoria de corto plazo

- en *Aplysia*
 conversión en memoria de largo plazo
 duración de la ~
 en H. M.
 como memoria primaria
 almacenamiento de la ~
 lugares de almacenamiento de la ~
véase también memoria de trabajo
 memoria de corto plazo, biología molecular
 vías de la señalización bioquímica en la ~
 papel del AMP cíclico
 papel de la dopamina
 señales transmitidas mediante un primer mensajero
 papel del glutamato
 receptores ionotrópicos en la ~
 circuitos mediadores en la ~
 receptores metabotrópicos en la ~
 circuitos moduladores en la ~
 interneuronas moduladoras en la ~
 papel de la proteína quinasa A
 el canal S en la ~
 señales transmitidas mediante un segundo mensajero
 papel de la serotonina
 potencial sináptico lento en la ~
 Shumyatsky, Gleb
 Si, Kausik
 Siegelbaum, Steven
 Sifneos, Peter
 Silva, Alcino
 Silvia, reina de Suecia
 Simpson, Eleanor
 "Sketch of the Past" (Virginia Woolf)
 Skinner, B.F.
lapsus linguae
 olfato, sentido del
 Snyder, Solomon
 fobias sociales
 Sociedad en Pro de la Neurociencia
 Sócrates
 iones de sodio
 Sohlman, Ragnar
 corteza somatosensorial
 columnas de la ~
 campo receptor de la neurona en la ~
véase también mapa sensorial del cuerpo
 somatostatina
 alma
 mapas espaciales
 coordenadas alocéntricas en los ~
 y atención
 coordenadas egocéntricas en los ~
 formación de los ~
 diferencias de género en los ~
 potenciación de largo plazo y ~
 estabilidad a largo plazo de los ~
 memoria espacial
 atención y ~
 en las aves
 en los taxistas de Londres
 en los ratones
véase también mapas espaciales
 Spencer, Alden
 enfermo de esclerosis lateral amiotrófica
 su muerte
 se niega a hacer investigaciones con invertebrados
 homenaje a ~
 en la Facultad de Medicina de NYU
 su personalidad
 estudios sobre los reflejos espinales
 Spencer, Diane
 médula espinal
 su corte por accidente
 sus funciones
 reflejos comportamentales mediados por la ~
 Spitz, René
 Spitzer, Robert
 pacientes con los hemisferios cerebrales separados quirúrgicamente
 depresión cortical propagada
 calamar
 axones gigantes del ~
 sinapsis gigantes del ~
 Squire, Larry
 pánico al escenario
 células madre o no diferenciadas
 Stern, Fritz
 Steward, Oswald
 Estocolmo

- ceremonia de entrega de los Premios Nobel
 familiares y amigos de E.R. Kandel en ~
 el Grand Hotel de ~
 la gran sinagoga de ~
 la comunidad judía de ~
 Instituto Karolinska
 conferencias pronunciadas en ~ al recibir el Premio Nobel
 medalla del Premio Nobel
 el día de Santa Lucía en ~
- estrés
 las histaminas y el ~
 cuerpo estriado
 receptores D2 de la dopamina en el ~
 emociones positivas vinculadas con el ~
- apoplejía
 Struhl, Gary
 Strumwasser, Felix
 Sturm Abteilung (SA)
 sustancia negra
 superyó
 definición del ~
 madres sustitutas
 Sutherland, Earl
 Swanson, Robert
- sinapsis
 asimetría de las ~
 modificación del número de ~
 degeneración de las ~
 en el hipocampo
 gigantes del calamar
véase también memoria de corto plazo, su biología molecular
- hendidura sináptica
 marcado sináptico
 Synaptic Pharmaceuticals
 junta asesora
- plasticidad sináptica
véase también análogos neurales del aprendizaje
- potenciales sinápticos
 en *Aplysia*
 de las dendritas
 en los análogos neurales del aprendizaje
 lentos
- tenacidad sináptica
 y facilitación de largo plazo
véase también potenciación de largo plazo
- transmisión sináptica
 química
véase también neurotransmisores
 eléctrica
 polémica sobre “la sopa y la chispa”
- vesículas sinápticas
 sífilis
- memorista del Talmud
 Tanaka, Akira
 Tauc, Ladislav
 Templ, Stephen
 lóbulo temporal
 medial
 Teplist, vaso de
 Tessier-Lavigne, Marc
 tálamo
 Theis, Martin
El tercer hombre
 Thomspson, Richard
 Thorndike, Edward
- timina
 Tietze, Hans
 Tinbergen, Niko
 cultivos de tejidos o de células
 los genes en los ~
 son necesarias células muy jóvenes
- Tonegawa, Susumu
 tacto, sentido del
 submodalidades del ~
véase también mapa sensorial del cuerpo
- receptores de sensaciones táctiles
 fármacos tranquilizantes
 transcripción
 transferencia
 psicoterapia cuyo eje es la ~
 transformación de la información
- transgénesis
 canales iónicos activados por transmisores
Tritonia
 Tsien, Roger

tuberculosis
Tully, Tim
gemelos

inferencia inconsciente
memoria inconsciente
 véase memoria implícita
mente inconsciente
 discernimiento consciente y ~
 dinámica
 el temor en la ~
 concepción de Freud sobre la ~
 preconsciente
 determinismo psíquico y ~
 enfermedades psicósomáticas y ~
Ungerstadt, Urban
University College, Londres
Una mente inquieta (Kay Jamison)
Unterbeck, Axel
uracilo

vacunas
nervio vago
Valliant, George
Verrocchio, Andrea
Viena
 graffiti contra la anexión
 antisemitismo en ~
 véase también Kristallnacht
 Academia de Artes de ~
 arianización de los bienes
 su belleza
 población católica de ~
 importancia cultural de los judíos vie-
 neses
 la cultura de ~
 Die Neue Frei Presse
 primera visita de regreso a Viena de Eric
 R. Kandel
 simposio organizado por Eric R. Kandel
 en ~
 Heldenplatz
 entrada de Hitler a ~
 palacio Hofburg
 Hotel Sacher
 personas que inmigraron a ~
 Instituto de Patología Molecular

ambiente intelectual de ~
Museo Judío de ~
agencia Kultusgemeinde de ~
nueva constitución vienesa de 1867
Ópera de ~
Orden pour le Mérite de ~
sistema político vienés
población de ~
comunidad judía actual de ~
sensualidad de ~
vandalismo en ~
 véase también nazis, nazismo
Universidad de Viena
 expulsión de los miembros judíos del
 cuerpo docente
 miembros nazis del cuerpo docente
Vienna and its Jews (George Berkley)
Viotor, Karl
corteza visual
 agnosias vinculadas con la ~
 dendritas en la ~
 reconocimiento de rostros en la ~
 almacenamiento de la memoria en la ~
 células agrupadas por su eje de orien-
 tación
alucinaciones visuales
percepción visual, sistema visual
 con carga emotiva
 ilusiones y ~
 proceso de reconstrucción en la ~
 papel de la retina en la ~
fuerzas vitales
canales iónicos activados por voltaje
atención voluntaria
movimiento voluntario
 el potencial de disposición en el ~
vom Rath, Ernst
von Frisch, Karl
von Hapsburg, Otto
Walzer, Tina
Watkins, Geoffrey
Watson, James
 su descripción del ADN
 habla del ADN recombinante
Weinberg, Robert
Weisbusch, Claude
Weissman, Charles

Weissman, Myrna
 Wender, Paul
 Wernicke, Carl
 área de Wernicke
 “¿Qué es la emoción?” (William James)
 ¿*Qué es la vida?* (Erwin Schrödinger)
 Wiesel, Torsten
 Wiesenthal, Simon
 Wilkins, Maurice
 Williams, Tennessee
 Winkler, Georg
 Wittgenstein, Ludwig
 Woolf, Virginia
 la memoria explícita en ~
 Woolley, D.W.
 Woolsey, Clinton
 memoria de trabajo
 en la corteza prefrontal
 Primera Guerra Mundial
 Segunda Guerra Mundial
 la familia Bystryn durante la ~
 separación de las familias en la ~
 tratamientos psiquiátricos durante la ~
 véase también nazis, nazismo
 gusanos
 Ascaris
 C. elegans
 Wurtz, Robert

Universidad de Yale
 Centro de Estudios de la Infancia
 Yeshivah de Flatbush
 Yin, Jerry
 Young, J. Z.

Zeilinger, Anton
 Zeki, Semir
 Zimels, Berman
 Zimels, Hersch y Dora
 Zuckmayer, Carl

Este libro se terminó de imprimir
en abril de 2007 en Latingráfica S.R.L.
(www.latingrafica.com.ar), Rocamora 4161
CP C1184 ABC, Buenos Aires.

