



© ISTOCKPHOTO / HUNG MENG TAN



NASA (Iuracín Isabel)

Cuando las neuronas sincronizan sus relojes

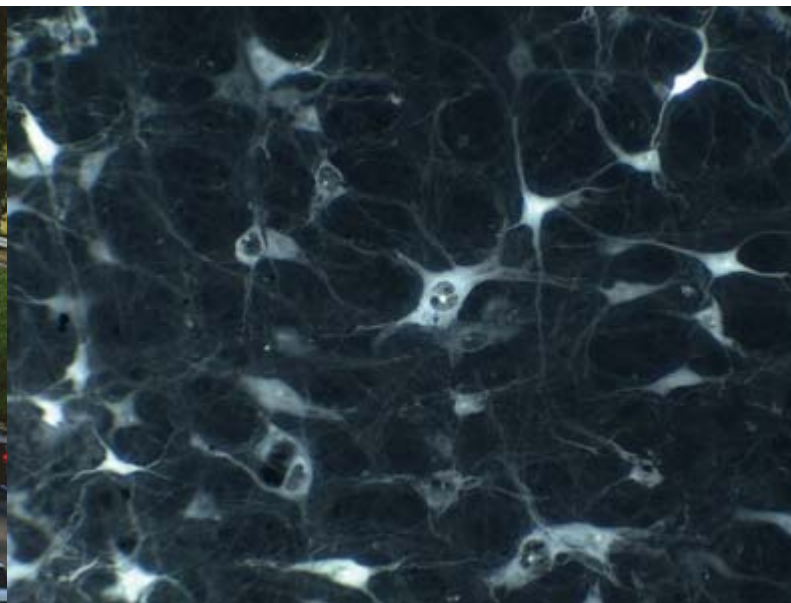
La sincronización neuronal representa uno de los mejores ejemplos de coordinación temporal del tejido nervioso. También ilustra la necesidad de nuevos métodos para entender el funcionamiento del cerebro

RAÚL VICENTE Y CLAUDIO R. MIRASSO

Nuestra actividad cerebral sustenta desde funciones corporales básicas para la vida hasta los actos cognitivos más complejos y abstractos: deseos, miedos, ideas... Sin embargo, nuestro conocimiento sobre cómo el cerebro lleva a cabo sus funciones progresa con cierta lentitud. ¿Seremos algún día capaces de entender su funcionamiento? Como veremos a lo largo del artículo, el encéfalo comparte ciertas propiedades con una gama más amplia de sistemas cuyo estudio puede ofrecer estrategias que permitan entender cómo de la actividad eléctrica de millones de neuronas pueden emerger los actos mentales.

Existen programas ambiciosos que tratan de solventar dicha situación. El Proyecto Blue Brain, dirigido por Henry Markram, de la Escuela Politécnica Federal de Lausanne, ha incorporado cuantiosos datos en un modelo de columna cortical (módulo básico de la corteza cerebral) con la mayor fidelidad biológica alcanzable hoy en día.

No obstante, si bien se trata de un gran avance, la recreación de una parte del cerebro en un ordenador no resolverá numerosas cuestiones sobre su funcionamiento y sus propiedades a una escala global. Dadas ciertas características del encéfalo, resulta improbable que el conocimiento



SISTEMAS COMPLEJOS AUTORGANIZADOS
Los agentes locales de los sistemas complejos pueden dar lugar a fenómenos de autorganización a una escala global.

de las propiedades de los elementos que forman el sistema nervioso conduzca de manera directa a entender cómo estos se alían para generar las propiedades del sistema global. En otras palabras, mientras que el estudio de unas cuantas células del hígado o del riñón puede llevar a inferir las funciones del órgano en cuestión, las intrincadas interacciones entre neuronas dotan al cerebro de propiedades y habilidades que no pueden deducirse a partir de las características individuales de esas células nerviosas ni de sus interacciones más elementales.

La estrategia reduccionista de aislar las partes que componen un sistema para su estudio, aunque exitosa en otros campos, debe complementarse con herramientas nuevas que expliquen cómo los elementos de un sistema se autorganizan y originan las propiedades emergentes. De estas y otras cuestiones relacionadas se ocupa la ciencia de los sistemas complejos, que encuentra en el cerebro uno de sus ejemplos más representativos.

El cerebro, un sistema complejo adaptativo

Los sistemas complejos tienen la capacidad de generar comportamientos organizados a partir de agentes o elementos que siguen reglas

relativamente simples y que actúan de forma descentralizada, es decir, sin que ningún agente maestro dirija de forma predeterminada la actividad del resto. Es conveniente recordar aquí que todo sistema biológico es abierto (intercambia materia y energía con el exterior), y que se encuentra alejado del equilibrio termodinámico gracias a la presencia de gradientes energéticos que consume, por lo que la emergencia temporal de organización y complejidad en seres vivos resulta compatible con la segunda ley de la termodinámica.

Los sistemas complejos pueden ser de origen muy diverso: desde una colonia de hormigas (la hormiga reina se dedica casi en exclusiva a producir nuevas hormigas, no a dirigir las), hasta el sistema inmunitario, pasando por los huracanes o los ecosistemas. La mayoría suelen compartir unas características comunes, entre las que destaca el hecho de estar compuestos por un elevado número de elementos que interactúan entre sí a través de una intrincada topología (muchas veces flexible y sujeta a modificaciones) y de forma no lineal, es decir, las interacciones no obedecen al principio de proporcionalidad (un estímulo el doble de intenso no tiene por qué generar una respuesta el doble de vigorosa).

RESUMEN

Sistema complejo

1 El cerebro comparte con otros sistemas de la naturaleza la capacidad de autorganizarse y dar lugar a comportamientos emergentes.

2 El estudio de los sistemas complejos adaptativos puede ayudar a comprender mejor cómo el cerebro representa y procesa la información.

3 La sincronización neuronal ejemplifica cómo un proceso dinámico y flexible puede modular la respuesta neuronal con importantes consecuencias para la percepción, la memoria o el comportamiento.



© ISTOCKPHOTO / ANDREY PROKHOROV

INTERACCIONES NEURONALES AL DETALLE

Las interacciones más básicas entre neuronas pueden reproducirse a través de simulaciones por ordenador. La aparición de una actividad descentralizada pero coordinada es característica de muchos otros sistemas complejos.

También nuestro sistema nervioso, como sistema complejo que es, presenta estas y otras propiedades esenciales. Ello le permite adquirir la capacidad de autorganizarse y dar origen a sus propiedades emergentes, las cuales suelen ilustrarse como un cierto orden o patrón autorganizado de actividad visible cuando se mira al sistema desde una perspectiva global pero que no es reducible o predecible a partir de sus interacciones fundamentales. Se trata, pues, del surgimiento de un nuevo nivel de organización que incluye toda una variedad de procesos globales con características cualitativas distintas de las de los elementos que forman el sustrato. Por ello es probable que múltiples estados mentales o conductas que genera nuestro cerebro constituyan, al igual que ocurre en otros sistemas complejos, procesos emergentes, es decir, que resultan de la acción coordinada entre elementos que cooperan de forma inconsciente desde un nivel más bajo para producir de forma espontánea un cierto orden o coherencia en un nivel superior.

Las ideas, los conceptos y las herramientas que se están desarrollando para el estudio de los sistemas complejos y sus propiedades emergentes pueden significar la clave que facilite parte de la explicación de cómo comportamientos

complejos, coordinados y adaptativos pueden aparecer en sistemas tan distribuidos y descentralizados como el sistema nervioso. Es por ello por lo que una mejor comprensión de la aparición de fenómenos emergentes en otros sistemas complejos nos ayudará a entender cómo la interacción entre millones de neuronas puede dar lugar a funciones cognitivas de alto nivel y, quizás, a la conciencia. Gracias en parte a estas ideas, se reconoce la necesidad de analizar el encéfalo desde una perspectiva colectiva o global que complemente el estricto punto de vista reduccionista. Un paso intermedio en este intento corresponde a la integración de la información que se recoge del cerebro cuando se analiza a escalas espaciales y temporales distintas. En este contexto, el fenómeno de la sincronización neuronal es un buen ejemplo de cómo una propiedad colectiva y emergente, en este caso un patrón temporal de actividad autorganizado, puede tener consecuencias importantes en el funcionamiento del sistema nervioso tal y como veremos a continuación.

Comunicación neuronal y sincronización

El cerebro, lejos de ser una amalgama uniforme de células nerviosas, muestra un alto grado de especialización anatómica y funcional. Sus áreas se encargan de ejecutar tareas específicas.

El cerebro necesita, pues, poseer mecanismos que posibiliten la comunicación y la combinación eficaz de la información procesada por redes neuronales que se encuentran segregadas espacialmente. Una solución posible sería la existencia de fibras nerviosas que, originadas en los subsistemas, convergieran en una misma región cerebral que evaluase de forma simultánea los resultados de las operaciones y los combinase de manera apropiada.

Si bien la convergencia anatómica hacia ciertas regiones jerárquicamente superiores es un hecho bien corroborado, hay serias dificultades para que este mecanismo explique por sí solo la fenomenología existente. Un voluminoso cuerpo de resultados indica que el sistema nervioso utiliza otras estrategias para coordinar la comunicación entre diversas áreas o conjuntos de neuronas. Una de las hipótesis más populares en esta dirección es la sincronización neuronal (descarga eléctrica más o menos simultánea de dos o más neuronas). Dicha teoría propone la formación temporal de grupos de neuronas sincronizados entre sí como el proceso subyacente a la combinación o integración de la dinámica local de las redes participantes. La clave reside

en que, dependiendo de si un grupo de neuronas se halla sincronizado o no, estas pueden afectar de manera diferente las posteriores etapas de procesamiento neuronal. Tal efecto se basa en que la llegada simultánea (en sincronía) de una serie de impulsos eléctricos a una neurona induce una respuesta mayor que cuando los impulsos llegan de forma dispersa en el tiempo (asíncrona). Así, el control o modulación de la sincronización resulta en una manera efectiva de comunicación neuronal [véase «Sincronización neuronal», por Andreas K. Engel, Stefan Debener y Cornelia Kranczioch; MENTE Y CEREBRO, n.º 20]

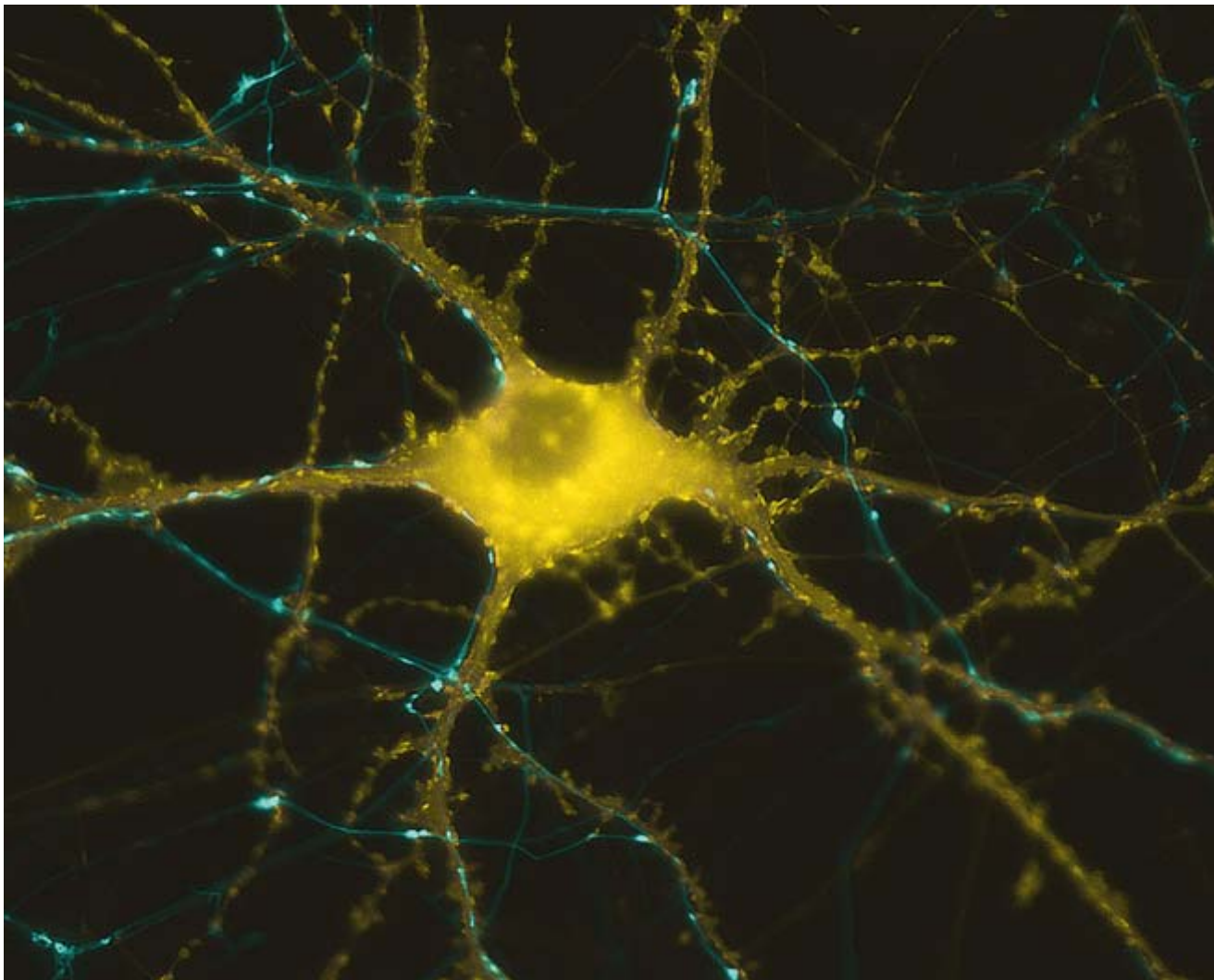
La teoría de la sincronización neuronal es hoy en día más amplia y general que la descripción básica que hemos dado al principio. Su importancia estriba en que supuso un cambio de paradigma: a un proceso dinámico y autorganizado como es la sincronía se le asigna una función neuronal concreta y relevante. Con todo, perduran en la actualidad preguntas abiertas en

el campo de la sincronización y coordinación neuronal.

A pesar de que se ha observado en pruebas experimentales la sincronización entre neuronas que pertenecen a áreas cerebrales remotas, surge la cuestión de cómo grupos de células nerviosas distantes entre sí y que necesitan decenas de milisegundos para comunicarse (una cantidad nada despreciable cuando hablamos de dinámica neuronal) pueden alcanzar un estado de sincronización y acabar emitiendo impulsos eléctricos de forma simultánea. Los mecanismos neuronales necesarios para que se produzca este curioso efecto siguen siendo un tema candente de investigación. A continuación exponemos una parte de nuestro trabajo que aborda dicha temática. Dado el carácter teórico de nuestros resultados, será conveniente introducir de forma breve la idea del modelado matemático de la actividad neuronal para después retomar la cuestión de la sincronización simultánea desde otra perspectiva.

IMPULSOS SIMULTÁNEOS

Una neurona del hipocampo recibe, a través de sus dendritas, numerosos impulsos provenientes de otras células nerviosas. La probabilidad de que la neurona acabe originando un pulso ella misma depende, entre otros factores, de la simultaneidad con que los impulsos lleguen a una cierta región de su soma.



MICHAEL A. COLICOS, UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SAN DIEGO

El cerebro, un sistema complejo

El sistema nervioso presenta propiedades típicas de los sistemas complejos:

- **Un número elevado de componentes.** Unos cien mil millones de neuronas de formas y tamaños variados forman parte del cerebro humano. Para apreciar la magnitud de tal número, un dato útil: existen 15 veces más neuronas en nuestra cabeza que seres humanos en el planeta.
- **Una intrincada red de vecinos.** El principal responsable de la compleja estructura del sistema nervioso es la peculiar morfología de las neuronas. Unas expansiones de su cuerpo celular les permiten establecer conexiones (sinapsis) con miles de otras neuronas y otras células con las que interactúan. El número de enlaces entre neuronas en el cerebro humano se estima del orden de 10^{15} . Si bien las conexiones sinápticas siguen ciertos patrones de conectividad para formar circuitos neuronales específicos, en general puede afirmarse que las redes neuronales son enmarañadas y complejas.
- **Una red flexible y dinámica.** El plan general de la organización sináptica del cerebro parece determinado por nuestra

genética. Durante el desarrollo, los genes que heredamos guían qué zona del cerebro va a estar conectada con qué otra y qué clase de neuronas ocuparán las distintas áreas. Ello permite que los miembros de una misma especie compartan una serie de habilidades y comportamientos generales, ya que poseen una estructura cerebral que, grosso modo, es similar. Pero se trata solo del plan general. El detalle fino de las conexiones neuronales se modifica de forma constante gracias a la experiencia individual con el mundo exterior. De esta manera, la actividad cerebral inducida por los estímulos del entorno —entre ellas, las interacciones personales— fomenta la creación de nuevos enlaces neuronales y la degradación de antiguas conexiones. La «plasticidad» de las redes neuronales constituye la base de propiedades que permiten que eventos de la vida dejen su huella en un cerebro dinámico y flexible.

- **Retroalimentación.** Numerosos circuitos neuronales forman bucles; es decir, la actividad en una zona del cerebro, una vez procesada y transmitida a otras áreas, puede volver a afectar a la zona de partida. En términos generales, esta característica puede desempeñar distintas funciones. Una de las más

¿Cómo crear modelos de la actividad neuronal?

Para estudiar la actividad cerebral se han desarrollado diferentes técnicas experimentales; cada una observa el cerebro a una determinada escala. Las técnicas basadas en resonancia magnética nuclear son muy populares, puesto que permiten el barrido casi completo del volumen cerebral con una alta resolución espacial. Sin embargo, en su versión de resonancia magnética funcional ofrece una precisión temporal muy pobre, lo que mengua su valor para el estudio de procesos en los que la dinámica neuronal rápida sea la variable de mayor interés. En el otro extremo se encuentran métodos basados en electrofisiología, con una gran precisión temporal pero, en general, limitados: o bien «escucha» solo un pequeño número de células cercanas a algún electrodo intracraneal, o bien capta la actividad neuronal desde el cuero cabelludo con la consecuente pérdida de detalle espacial, como

ocurre en las aplicaciones más estándares de electroencefalografía o magnetoencefalografía.

En la actualidad no existe la técnica perfecta que combine una alta resolución espacial y temporal y que abarque una región considerable del cerebro. Por ello, la construcción de modelos matemáticos puede ayudar a complementar las medidas experimentales en al menos dos sentidos. Primero, permite sintetizar en un marco conceptual simplificado el gran volumen de datos que se obtienen a partir de técnicas experimentales, paso que resulta esencial a la hora de discernir entre varias hipótesis y guiar hacia predicciones específicas comprobables en nuevos experimentos. En segundo lugar, facilita la realización de experimentos teóricos o simulaciones por ordenador que serían difíciles de ejecutar en un laboratorio: en un modelo matemático pueden variarse parámetros o explorar con gran detalle variables difíciles de controlar en experimentos reales con el fin de entender su función dentro del sistema.

Los modelos matemáticos y computacionales representan, con mayor o menor nivel de detalle, la evolución temporal de la variable dinámica que deseamos investigar. A nivel celular,

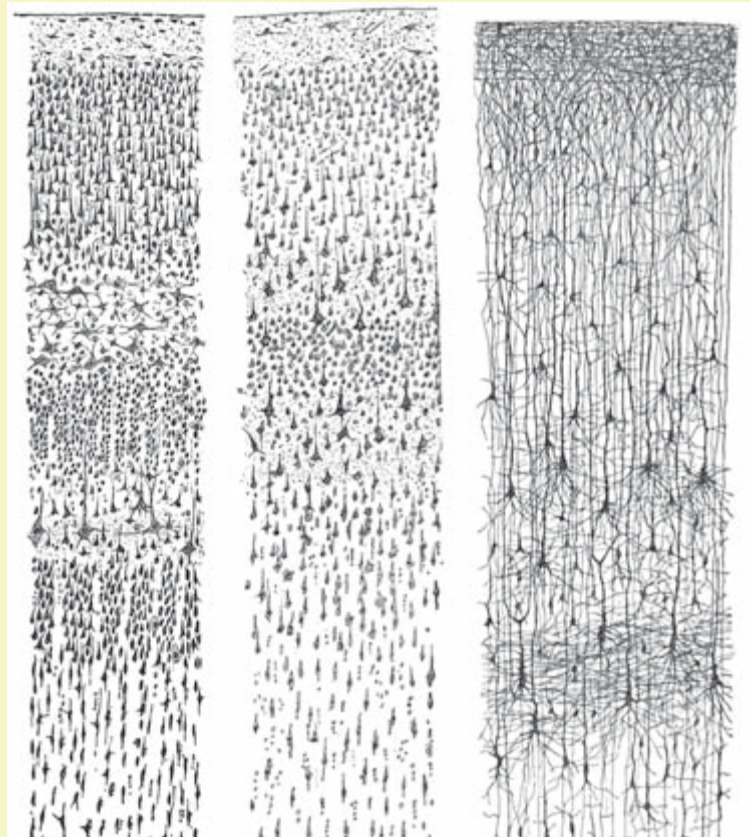
El modelo matemático permite analizar la actividad sincronizada de las neuronas

importantes es que los bucles proporcionan la posibilidad de autorregulación de un proceso, de manera similar a como un termostato reajusta la temperatura de una habitación ante variaciones térmicas. Así pues, la estabilidad y adaptabilidad de múltiples procesos controlados por el cerebro dependen de este tipo de circuitos.

- **Interacciones no lineales.** La interacción entre los elementos neuronales básicos (las neuronas) suele ser, como en el resto de los sistemas complejos, de carácter no lineal. En otras palabras, aunque se conozca cómo una red neuronal reacciona ante una serie estímulos o señales por separado, no puede predecirse con facilidad cómo lo hará cuando varios de esos estímulos actúen de forma simultánea. Típicamente, la respuesta consistirá en algo más complejo que la simple suma de las respuestas individuales.

RED DE NEURONAS CORTICALES

Dibujos de Ramón y Cajal de neuronas corticales humanas distribuidas en láminas.



WIKIMEDIA COMMONS / DE: «ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS ÁREAS SENSORIALES DEL CEREBRO HUMANO», SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, 1899

la mayoría de los modelos neurofisiológicos se centran en estudiar la diferencia de voltaje que se establece a través de la membrana de la neurona (potencial de membrana) en función del movimiento de cargas eléctricas (corrientes iónicas) que circulan entre el exterior y el interior de la célula nerviosa.

Un modelo matemático que cuenta con gran aceptación en la comunidad neurocientífica es el de Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley (modelo de HH), por el que ambos autores fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología en 1963. Este modelo, que consta de varias ecuaciones matemáticas (ecuaciones diferenciales no lineales) acopladas entre sí, supuso una de las primeras explicaciones cuantitativas de los mecanismos involucrados en la generación de potenciales de acción (breves pulsos eléctricos que la mayoría de las neuronas usan como moneda de información). La ecuación más relevante del modelo describe la evolución temporal del potencial de membrana en términos de tres corrientes iónicas: potasio, sodio y una tercera que reúne varias corrientes de diversos orígenes (corriente de fuga). Para representar la interacción entre varias neuronas, el modelo suele

complementarse con la incorporación del efecto de las corrientes sinápticas (corrientes originadas por la llegada de impulsos provenientes de otras neuronas). Las corrientes iónicas pueden depender a su vez del estado del potencial de membrana. Si el potencial se halla por encima de un cierto valor umbral, los iones de sodio empezarán a fluir a través de ciertos canales de la membrana; en caso contrario, los canales iónicos asociados resultarán menos permeables y apenas existirá circulación de carga.

El modelo de HH (o versiones modificadas del mismo) se ha utilizado en infinidad de trabajos teóricos para explicar resultados experimentales. Desde el punto de vista computacional, quizá su mayor desventaja radica en que, debido a su complejidad, resulta lento de resolver. Por este motivo, cuando se trata de analizar el comportamiento de un conjunto grande de neuronas (digamos más de 10.000) conectadas entre sí suelen considerarse más ventajosos modelos que, aun dando cuenta solo de los rasgos cualitativos de la respuesta de la neurona, presentan una menor complejidad y, por tanto, son más eficientes y rápidos de simular a nivel computacional. Entre los más destacados por su sencillez

Impulsos eléctricos

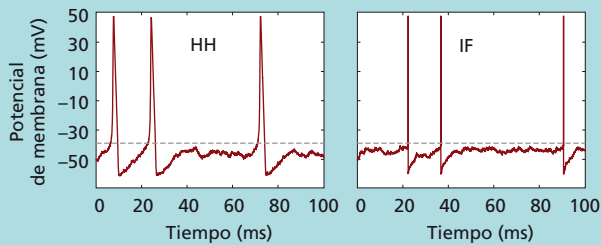
La comunicación neuronal se establece, por lo general, a través de la generación y propagación de impulsos eléctricos (potenciales de acción) y la correspondiente transmisión sináptica.

Modelos matemáticos para los potenciales de acción

El modelo de Hodgkin y Huxley (HH) describe cómo se generan y transmiten los impulsos eléctricos en neuronas. En particular, el modelo relaciona la actividad eléctrica de la neurona con las corrientes de iones que cruzan su membrana celular a través de poros o canales. En ausencia de conexiones sinápticas (es decir, sin mensajes procedentes de otras neuronas) el paso de iones a través de los poros alcanza un equilibrio electroquímico y la membrana neuronal establece una diferencia de potencial eléctrico constante («potencial de reposo») de unos -65 mV entre el interior de la célula y el medio extracelular. A medida que la neurona es excitada por impulsos llegados de otras células nerviosas, su diferencia de potencial eléctrico con el medio extracelular se reduce. Si este alcanza un cierto valor («potencial umbral»), los canales que permiten el paso de iones de sodio (Na^+) al interior celular aumentan rápidamente su efectividad, lo que conduce a la producción de un breve impulso eléctrico o potencial de

acción que se propagará a otras neuronas. Antes de que el pulso llegue a su valor máximo, la activación de otros canales hace que iones de potasio (K^+) circulen hacia el exterior, a la vez que se cierran los canales de sodio, restableciendo el potencial de reposo de la membrana. En la figura (*gráfica de la izquierda*) se muestra una simulación del modelo donde se observa cómo evoluciona el potencial de membrana de una neurona cuando es excitada por una corriente ruidosa. Como se aprecia, el modelo describe la evolución completa del potencial de membrana —por debajo y por encima del umbral— generando tres potenciales de acción en apenas 0,1 segundos.

Para la simulación de un gran número de neuronas la simplicidad del modelo Integrate & Fire (I&F) ofrece ciertas ventajas sobre el HH. En particular, I&F no tiene en cuenta los canales iónicos de sodio y potasio descritos por el modelo de HH. En su lugar, I&F asume que la forma de un potencial de acción es breve y estereotípica, y que una neurona emitirá un impulso eléctrico automáticamente cuando su potencial de membrana alcance un cierto valor umbral (*gráfica de la derecha*). Por ello, I&F solo contiene una ecuación para el potencial de membrana y solo describe la dinámica de la neurona cuando esta opera por debajo del potencial umbral. Esta reducción en la complejidad del modelo permite la simulación eficiente de la actividad de decenas de miles de neuronas.



y velocidad de cálculo se encuentra el modelo Integrate and Fire (I&F). Dicho método consta de una sola ecuación que describe la evolución temporal del voltaje a través de la membrana cuando este se encuentra por debajo del umbral de generación de un potencial de acción; asume que cuando este potencial llega a dicho valor umbral (fenómeno por lo general causado por la acumulación temporal de potenciales sinápticos), la membrana generará un potencial de acción cuyo efecto podrá propagarse a neuronas vecinas. Después de un corto tiempo, volverá a caer por debajo del valor umbral.

Ya que el modelo I&F no describe la evolución dinámica del pulso por encima del umbral, y dado que la apertura de varios canales iónicos

a través de la membrana se produce en general cuando el potencial cruza dicho umbral, no implica ecuaciones adicionales para las corrientes iónicas. Gracias a su menor complejidad, dicho modelo puede simular un gran número de neuronas en un tiempo razonable, lo que permite explorar de forma más efectiva la riqueza dinámica de la población neuronal en su conjunto.

Sincronización basada en el relevo

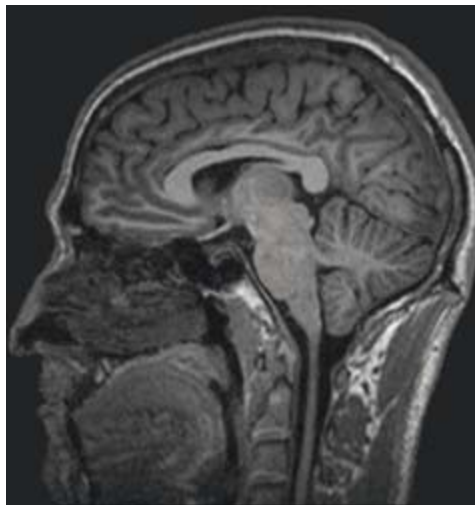
Como ya exponíamos, un problema fascinante al que todavía no se ha encontrado una explicación satisfactoria es el de la aparición, durante ciertas tareas cognitivas, de una actividad neuronal sincronizada y simultánea en regiones corticales separadas. Recientemente hemos propuesto un mecanismo sencillo capaz de inducir dicha sincronización en redes neuronales segregadas.

La idea básica puede resumirse de la siguiente manera: la conexión directa y recíproca entre dos grupos remotos de neuronas, a pesar de re-

La «comunicación por relevo» podría contribuir a la integración a gran escala de información neuronal

presentar posiblemente la topología más efectiva de comunicación, no suele conducir a una sincronización simultánea entre ambas redes (véase el recuadro «Sincronización neuronal. Por vía directa»). Ello se debe a que el tiempo requerido para la propagación axonal de impulsos entre los dos grupos de neuronas tiende a desestabilizar cualquier estado en el que ambas poblaciones neuronales descarguen impulsos de forma simultánea. Por otra parte, un esquema donde una red neuronal gobierne unidireccionalmente la dinámica de otras dos poblaciones hará que estas últimas tiendan a sincronizarse, ya que recibirán las mismas «instrucciones». Esta última solución, sin embargo, no permite la comunicación entre los dos grupos de neuronas receptoras, puesto que estos solo responden a la actividad impuesta por una población externa, y no son sensibles a ningún cambio que el otro grupo de neuronas receptoras pueda sufrir. Las dos configuraciones ofrecen por separado comunicación o sincronización, pero no ambas a la vez. ¿Es posible unificar de alguna manera estas dos propiedades tan deseables bajo un único esquema? Como mostramos a continuación, si dos poblaciones neuronales interactúan bidireccionalmente a través de una población intermedia, ambas propiedades podrían ser compatibles. Una perturbación a una de las poblaciones se propagará al resto (comunicación), a la vez que las dos poblaciones acopladas de manera indirecta tenderán a exhibir una actividad simultánea (sincronización) gracias a la dinámica de la población intermedia.

Para verificar tal propuesta simulamos computacionalmente tres poblaciones o áreas neuronales, y observamos qué ocurría al acoplarlas de distintas maneras. Cada una de las poblaciones estaba compuesta por unas 4000 neuronas descritas por el modelo de I&F. Con el fin de imitar en lo posible la composición de áreas de la corteza cerebral, el 80 por ciento de esas neuronas se eligieron como excitatorias (su activación tiende a generar más actividad en las neuronas que contacta); el 20 por ciento restante, como inhibitorias (realizan justo lo con-

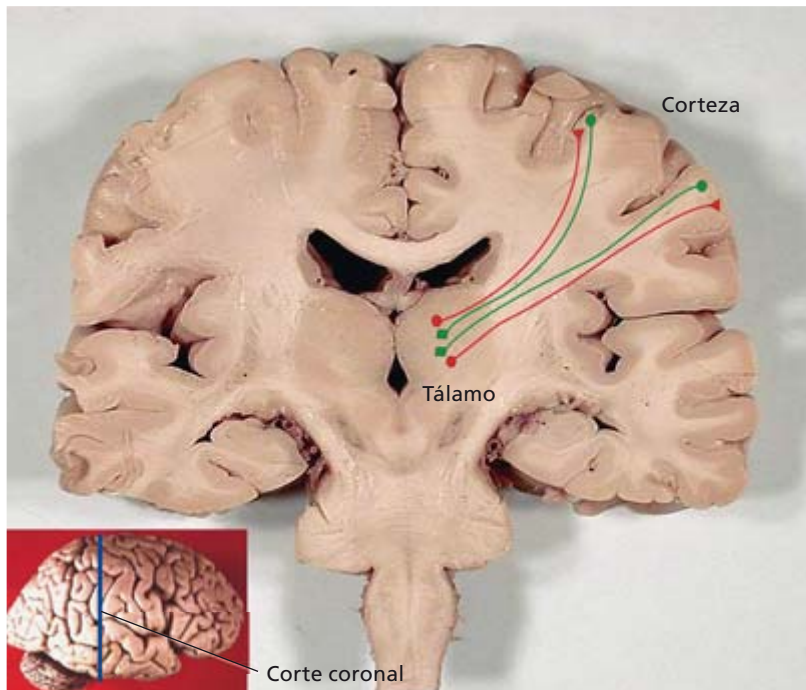


CORTESÍA DE RAUL VICENTE

NEUROIMAGEN

La diagnosis clínica y la investigación básica se sirven de la resonancia magnética. En la imagen, un corte sagital de una resonancia magnética cerebral de uno de los autores en la que se diferencian las múltiples estructuras.

trario). Dentro de cada población, cada neurona se conectó con unas 400 de su alrededor y con unas 40 de otra población. Así, existían dos tipos de enlaces: los de corta distancia (conectaban neuronas de la misma población) y los de largo alcance (unían neuronas de distintas áreas). La lejanía entre las poblaciones se simuló haciendo que los impulsos generados por una neurona tardaran unos ocho milisegundos en propagarse a otra población, tiempo mucho mayor que el que supusimos tarda el mismo impulso en alcanzar células nerviosas de su misma población (en este caso, solo 1 milisegundo). Nuestra hipótesis fue corroborada tal y como muestran los resultados que se presentan en el recuadro «Sincronización neuronal».



CONEXIÓN ENTRE REGIONES

En este corte coronal del cerebro se destacan el tálamo y las conexiones bidireccionales con la corteza de algunos de sus núcleos. La geometría básica de estas conexiones sugiere que ciertos núcleos talámicos ejercen de puente para la comunicación con distintas zonas corticales.

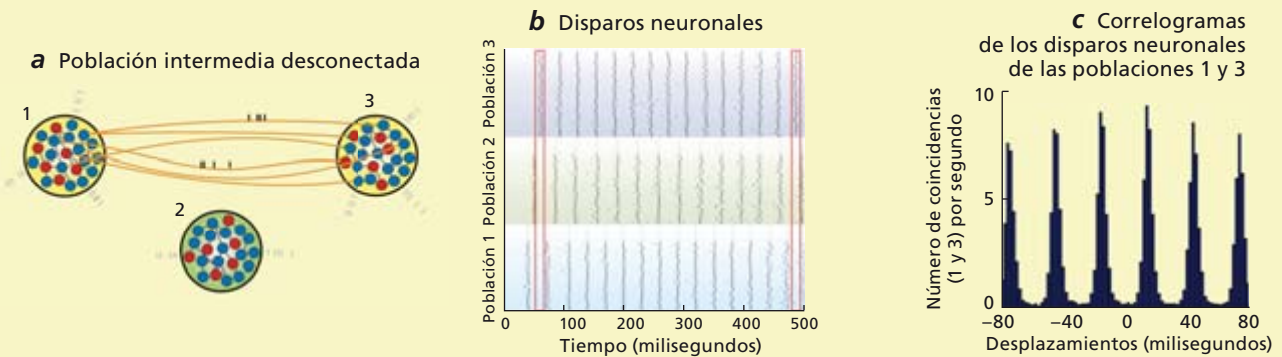
WIKIMEDIA COMMONS / JOHN A. BEAL / CC BY 2.5

Sincronización neuronal

POR VÍA DIRECTA

La conexión directa y recíproca entre dos grupos remotos de neuronas no suele conducir a una sincronización simultánea. Las gráficas (*rasters*) (*b*) representan en el eje vertical 100 neuronas escogidas al azar de cada población; con un punto marcan el momento en que alguna de ellas generaba un impulso. Si todas las células nerviosas disparan a la vez en una población, deberíamos observar líneas verticales más o menos rectas. Puede apreciarse que, a pesar de que las neuronas de una misma población se hallan sincronizadas, la actividad de las neuronas de las poblaciones conectadas (1 y 3) no guardan una relación de sincronía (las franjas de las distintas

poblaciones no se encuentran bien alineadas). Ello se refleja, así mismo, en la simultaneidad (correlación) de los impulsos neuronales en dos poblaciones (*c*). El valor en el centro de la gráfica es bajo, lo que indica que la mayoría de los impulsos no ocurren de forma simultánea entre ambas poblaciones conectadas. En conclusión, la lejanía entre los grupos de neuronas y el consecuente tiempo necesario para que los potenciales de acción de una población viajen por los axones hasta llegar a la otra población provocan que, en este tipo de conectividad, las áreas neuronales no consigan alcanzar un estado de sincronización isócrono.

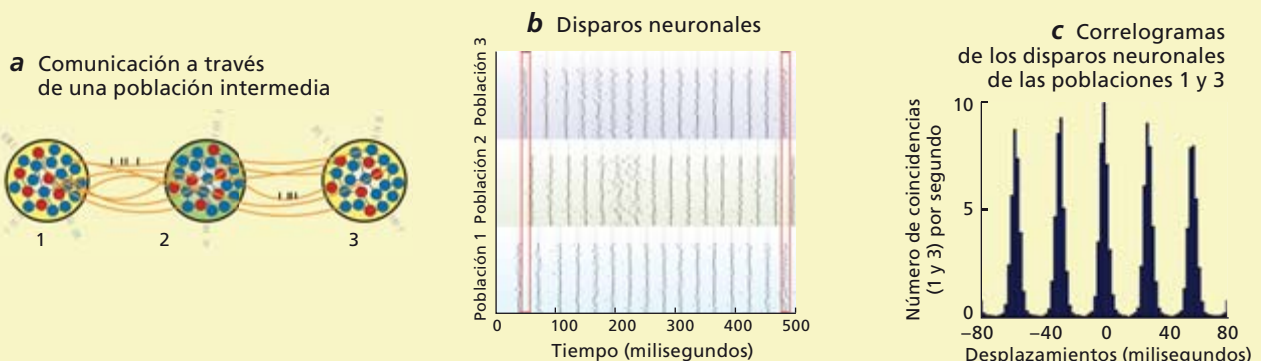


POR VÍA INDIRECTA

¿Qué ocurre, sin embargo, cuando una tercera población entra en juego (*a*)? En un inicio, las neuronas de cada población emiten pulsos a tiempos distintos de las neuronas de otras poblaciones, mas, con el transcurso del tiempo, la interacción entre ellas permite que las poblaciones conectadas de manera indirecta (1 y 3) se autorganicen con rapidez en una sincronización simultánea y acaben pulsando al unísono. Tal transición resulta rápida y robusta. No importa en qué estado comenzaran las neuronas: una vez conectadas, al cabo de unos cientos de milisegundos, llegan al estado de sincronía. En realidad, los impulsos no son exactamente simultáneos; sin embargo, las franjas estrechas y bien alineadas entre las neuronas de la población 1 y 3, en *b* indican que la mayoría de sus neuronas descargan impulsos en un corto intervalo de tiempo. En consecuencia, las gráficas de la correlación (*c*) muestran un máximo en el origen, lo que significa

una simultaneidad entre la mayoría de las descargas de las poblaciones 1 y 3. También se observa que este patrón de impulsos se repite con una periodicidad de unos 30 milisegundos, valor cercano al período de oscilación natural de la población (el que hubiera existido sin la interacción entre poblaciones). Tal observación indica que el grado de sincronización entre poblaciones puede variar con independencia de la frecuencia de oscilación, otra de las variables más importantes de la dinámica neuronal.

El efecto de la población intermedia 2 (*a*) resulta prominente en cuanto al establecimiento de sincronización entre grupos distantes de neuronas. La función de dicha población central como relevo de la comunicación o enlace entre las otras dos redes sugiere el nombre de «sincronización por relevo»; demuestra que la comunicación y la sincronización a distancia no son, al fin y al cabo, resultados incompatibles.



Circuitos tálamo-corticales

Nuestra simulación presenta, pues, un mecanismo que puede originar una actividad coherente y simultánea entre dos poblaciones de neuronas muy separadas entre sí, gracias a una población intermedia. Los resultados sugieren que la presencia en circuitos neuronales de la «conectividad por relevo» o indirecta podría contribuir a la integración a gran escala de información procesada en distintas regiones.

La discusión recogida hasta ahora se basa en modelos matemáticos que, aunque cualitativamente pueden dar una descripción del comportamiento neuronal, no dejan de ser una versión simplificada e idealizada de un sistema real. La pregunta inmediata que surge es: ¿existen en el cerebro estructuras en las que el patrón de conectividad que hemos estudiado sea relevante?

Dentro de la compleja red del cerebro destaca la asociación bidireccional y radial que el tálamo posee con la corteza cerebral. Diversos autores, incluyendo al neurocientífico Rodolfo Llinás, de la Universidad de Nueva York, han señalado que el acoplamiento recíproco de áreas corticales distintas con núcleos talámicos diferentes podría constituir la base del procesamiento cortical distribuido, incluso de la emergencia de la conciencia. Importante para nuestro propósito es que ciertos núcleos talámicos proporcionan un puente para la comunicación entre áreas corticales formando una configuración similar a la propuesta antes para la «sincronización por relevo».

A través de la experimentación se ha comprobado la función que desempeñan los circuitos tálamo-corticales para mantener la sincronía a larga distancia. También se ha observado que ciertas lesiones del tálamo (la hipotética población intermedia en nuestro esquema) pueden destruir la coherencia o sincronía entre áreas corticales dejando invariables otros aspectos de la dinámica neuronal. Cabe mencionar que uno de los requisitos más importantes para que el modelo matemático exhiba sincronización simultánea es que la población intermedia se encuentre equidistante de las poblaciones que queremos sincronizar. En principio, esto no sería posible en el sistema tálamo-cortical, puesto que las diversas áreas corticales se encuentran a distinta distancia del tálamo. Sin embargo se ha demostrado que el tiempo que tarda un impulso en viajar desde el tálamo a áreas corticales distintas es casi el mismo, con independencia de la distancia que vaya a recorrer. ¿Cómo es posible? La evolución se ha preocupado de dotar a los axones (a aquellos

más largos) de una mayor mielinización, que les permite propagar impulsos de forma más rápida, de manera que compensa la mayor separación. A fin de cuentas, el tálamo sí se encuentra temporalmente equidistante de la mayor parte de la corteza, por lo que resulta ideal para mediar en su comunicación y su sincronización.

Sincronización, comunicación e integración

En resumen, el cerebro pertenece a una clase de sistemas (complejos adaptativos) con los que comparte la capacidad de mostrar propiedades emergentes y adaptarse al entorno. La sincronización neuronal constituye una de estas propiedades de gran importancia para la comunicación e integración de información procesada en redes neuronales distantes. Tal combinación resulta un requisito clave para compensar la especialización funcional del cerebro y dar lugar a una percepción coherente.

A pesar de que el estudio de los sistemas complejos en general se encuentra todavía en su infancia, su influencia deja sentirse cada vez más en diferentes áreas de investigación. La neurociencia no es una excepción: aumentan los laboratorios que apuestan por adoptar una perspectiva interdisciplinar y global estudio del cerebro. A causa de la estructura y funcionalidad flexible, distribuida y descentralizada del sistema nervioso, sería extraño que una propuesta puramente reduccionista resultase satisfactoria sin la ayuda de ideas provenientes del estudio de sistemas complejos o, más en concreto, de la biología de sistemas. Dicha disciplina se preocupa de recuperar una visión holística de los organismos tratando de integrar información e interrelaciones a niveles fundamentales dentro de un enfoque global para considerar un sistema biológico como un todo y no como una simple mezcla de estructuras o mecanismos encadenados.

Abordar un problema desde diversos puntos de vista suele ser altamente beneficioso, y si la ciencia no lineal y la de los sistemas complejos están ayudando a que esto ocurra en neurociencia, su contribución habrá sido enorme. En todo caso, parece que la gran pregunta seguirá abierta por mucho tiempo.

Raúl Vicente es investigador en el Instituto Max Planck para la Investigación del Cerebro, en Fráncfort. Claudio R. Mirasso es catedrático de física e investiga en el Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos de la Universidad de las Islas Baleares-CSIC.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

SISTEMAS EMERGENTES. Steven Johnson. Turner Fondo de Cultura Económica, 2008.

LA TERMODINÁMICA DE LA VIDA. Eric D. Schneider y Dorian Sagan. Tusquets Editores, 2008.

SYNAPTIC SELF. Joseph LeDoux. Penguin Books, 2008.

DYNAMICAL RELAYING CAN YIELD ZERO TIME LAG NEURONAL SYNCHRONY DESPITE LONG CONDUCTION DELAYS. R. Vicente, L. Gollo, C. Mirasso, I. Fischer y G. Pipa en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, vol. 105, págs. 17.157-17.162, 2008.

DYNAMIC CONTROL FOR SYNCHRONIZATION OF SEPARATED CORTICAL AREAS THROUGH THALAMIC RELAY. L. L. Gollo, C. Mirasso y A. Villa en *Neuroimage*, vol. 52, págs. 947-955, 2010.

THETA BAND ZERO-LAG LONG-RANGE CORTICAL SYNCHRONIZATION VIA HIPPOCAMPAL DYNAMICAL RELAYING. L. L. Gollo, C. R. Mirasso, M. Atienza, M. Crespo-García y J. L. Cantero en *PLoS One*, vol. 6, e17756, 2011.

COGNITIVE AND PERCEPTUAL FUNCTIONS OF THE VISUAL THALAMUS. Y. B. Saalmann y S. Kastner en *Neuron*, vol. 71, págs. 209-223, 2011.