

# Campo de prueba para la patología psiquiátrica

Por Andrés Pomi, Juan Carlos Valle-Lisboa, Eduardo Mizraji y Álvaro Cabana\*

**En las ciencias normalmente se estudia al mundo a través de modelos que reducen la complejidad de la realidad representada salvaguardando la esencia de la misma. En neurobiología se ha logrado crear modelos que representan la actividad cerebral con comportamientos similares a las capacidades cognitivas humanas, convirtiéndose éstos en un campo experimental donde probar hipótesis, estudiar posibles mecanismos de producción de las enfermedades mentales y, en el futuro, diseñar estrategias terapéuticas.**

Una de las últimas fronteras persistentes en la biología es el desafío de explicar los fenómenos cognitivos (como la atención, percepción, memoria, el pensamiento o el lenguaje) a partir de la organización y las funciones del cerebro.

Se puede imaginar esta tarea como el tendido de un puente sobre un abismo milenario que separa lo psicológico de lo neurobiológico. Los avances de la ciencia en el pasado siglo XX, han delimitado y acercado los bordes de este abismo.

Por un lado la neurobiología fundamental ha venido detallando con preciosa minuciosidad las características celulares, moleculares y neuroquímicas de los diferentes circuitos de células nerviosas (o neuronas) de los cerebros.

La conjunción del virtuosismo experimental en la descripción de las funciones de cada elemento molecular en juego y la extrema complejidad de las redes de contactos entre las neuronas, corre el riesgo de transformar este avance en una tarea similar a la de los cartógrafos chinos descritos por Borges (1): la creación de un mapa tan extenso, detallado y funcionalmente complejo que se superponga e identifique con el mismo inextricable cerebro que busca explicar.

La otra orilla de este abismo es aquella de la experiencia psíquica, el razonamiento, la vivencia de un yo y su vida afectiva. Si la exploración de la orilla neurobiológica comenzó prácticamente con Santiago Ramón y Cajal a fines del siglo XIX, la historia de los aventureros que se internaron en las comarcas de la vida psíquica se pierde en los albores de la historia de la cultura humana. Éstos han desbrozado diversos caminos, desde la introspección hasta el registro de la actividad eléctrica cerebral y, desde hace unos pocos años, el que implica el uso de nuevas



Imagen del cerebro en vivo generada con resonancia magnética funcional

técnicas -como la resonancia magnética funcional- que han revolucionado las ciencias cognitivas.

Se trata de técnicas que permiten tener imágenes en vivo del cerebro, es decir una imagen visual de lo que está ocurriendo cuando el cerebro realiza actividades cognitivas, como ser el reconocimiento de un rostro, la pronunciación de una sílaba, un cálculo o la apreciación de un poema. Cuando se realiza cada una de estas tareas se produce la activación de una compleja configuración espacio-temporal de zonas dispersas por el cerebro. Esta actividad se visualiza con la técnica mencionada como una sucesión de imágenes con manchas de colores que evidencia el diálogo entre una sociedad de módulos funcionales con distintas intensidades de activación.

## Puente sobre el abismo

El viaje en tren de regreso de Berlín a Viena en 1895 podía resultar largo y tedioso para el neurólogo de casi cuarenta años, Sigmund Freud. Estimulado por la visita a su amigo Fliess, para quien la biología debía asentarse en la física, y en última instancia en la matemática, visualiza un puente entre las dos orillas... Excitado por su visión escribe con arrebatado durante el viaje un bosquejo de sus ideas, basadas en la definición de variables matemáticas y circuitos neurales. Trabaja en este proyecto febrilmente un par de meses buscando "representar los procesos psíquicos como estados cuantitativamente determinados de partículas materiales especificables" y de esa manera "fundar una psicología que sea una ciencia natural". Sintiendo que en el estado del conocimiento de ese momento el puente que había confeccionado quedaba suelto sobre el abismo, abandona ese camino para siempre. Ese texto se conoce hoy como "Proyecto de una psicología para neurólogos".

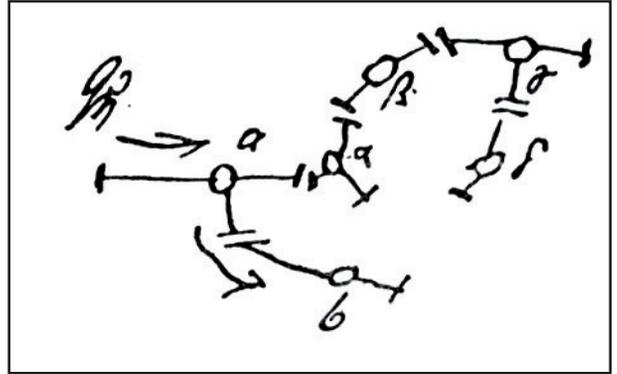
Cincuenta años más adelante y ya muerto Freud, habiendo avanzado el conocimiento en neurofisiología y en un ambiente lógico-matemático más propicio, comienza nuevamente a diseñarse un puente de características similares. Se trata de construir modelos matemáticos de la actividad neuronal extrayendo las características esenciales del funcionamiento de las neuronas y sus circuitos, para avanzar hacia una comprensión de las actividades cognitivas.

## Modelos de Redes Neurales

En materia de teorías científicas, el mundo sólo puede ser pensado y ponderado a través de modelos que reduzcan la complejidad de la realidad representada salvaguardando la quintaesencia de los comportamientos y hechos conocidos.

Los llamados "modelos de redes neurales" (o "redes neurales" a secas), son modelos matemáticos formados por unidades que simulan a las neuronas reales. Al igual que éstas, que reciben miles de señales de otras neuronas y emiten una única señal de salida, las unidades mencionadas reciben entradas del exterior al sistema o de otras unidades de la red, y las procesan de acuerdo a cierta función matemática, produciendo una salida que puede servir de entrada a nuevas unidades.

Dentro de la variedad de modelos de redes neuronales que se han elaborado, las "memorias asociativas distribuidas" presentan características especiales que permiten poner naturalmente en contacto ambos territorios: el nivel celular, molecular y circuital de la neurobiología fundamental, y el de los fenómenos cognitivos visualizables



Esquema trazado por Sigmund Freud en su "Proyecto de una psicología para neurólogos"

a través de las técnicas ya mencionadas de imagenología funcional, que permiten ver las distintas zonas activas cuando el cerebro está funcionando.

Ya se han logrado modelos que presentan comportamientos similares a algunas capacidades cognitivas humanas, ofreciendo una explicación neural posible a ciertas funciones de la mente y convirtiéndose así en un campo experimental para la psicología y la psiquiatría, donde probar hipótesis, mecanismos de producción de la enfermedad y, en un futuro más lejano, diseñar estrategias terapéuticas. Presentaremos, a modo de ejemplo, dos áreas en que se evidencian el tipo de preguntas que es posible plantear en el estado de avance actual. Estos intentos no son más que modestos indicios de lo que esta metodología podrá significar a medida que el avance del conocimiento permita el ajuste de los modelos con la realidad.

## Esquizofrenia

La esquizofrenia es uno de los desórdenes psiquiátricos más inhabilitantes. Lamentablemente los mecanismos cerebrales subyacentes a la enfermedad permanecen aún pobremente comprendidos. Una hipótesis sostenida por muchos investigadores es que la esquizofrenia resulta de un trastorno del desarrollo neural.

La enfermedad comienza generalmente en la adolescencia tardía y temprana juventud, época en la que, como es sabido por médicos y neurólogos, como parte del desarrollo normal ocurre una importante eliminación de sinapsis (contactos entre las neuronas). Esto ha sugerido que la esquizofrenia podría surgir de una 'poda' excesiva en las conexiones sinápticas. Esta hipótesis es apoyada por la constatación de una reducida conectividad sináptica entre ciertas neuronas de la corteza cerebral en estudios anátomo-patológicos de pacientes esquizofrénicos.

Entre los síntomas que más perturban a los esquizofrénicos se encuentran las alucinaciones auditivas. Durante

## Modelos de redes neurales cognitivas

una alucinación auditiva el patrón de activación de las zonas del lenguaje, vistas por resonancia magnética funcional, es similar al que ocurre cuando efectivamente se perciben voces. Hay múltiples evidencias que sugieren que estas alucinaciones involucran el deterioro de las estructuras neurales responsables del procesamiento del lenguaje.

### Memoria temporal

En 1990, Jeffrey Elman desarrolló un modelo de red neuronal con el cual se puede predecir la continuación de una oración cuando se introducen al modelo, como datos de entrada, fragmentos de oraciones de un pequeño lenguaje de prueba. Esta tarea implica un conocimiento sintáctico-semántico que la red de neuronas artificiales desarrolla al ser entrenada con otras oraciones del lenguaje.

La red aprende las categorías léxicas de las palabras únicamente a partir de la experiencia, sin necesidad de una instrucción explícita. Esto se hace presentándole a la red neuronal una serie de oraciones bien formadas que constituyen el lenguaje miniatura con que se la entrena.

La clave para el funcionamiento de la red es la presencia de una memoria temporal de trabajo que va almacenando las palabras previas de una oración que está siendo analizada, y que sirven de contexto a las nuevas palabras que ingresan a la red.

En la segunda mitad de los noventa, Ralph Hoffman y sus colaboradores estudiaron el efecto de la alteración de esta memoria temporal de trabajo en la percepción del habla, simulando deterioros progresivos en las conexiones de la red. En el modelo, cuando la ruptura de sinapsis pasa cierto límite, en un porcentaje pequeño de casos se puede generar alucinaciones (la red falsamente percibe palabras cuando las únicas entradas son silencios). Es decir que el mecanismo mencionado como posible causante de la enfermedad (la poda excesiva de sinapsis) hace aparecer en el modelo uno de los síntomas más frecuentes y característicos de la esquizofrenia, las alucinaciones auditivas. (2)

### Poda de sinapsis

El grupo de trabajo que los autores de esta nota integramos en la Sección Biofísica de la Facultad de Ciencias, instaló un lenguaje sencillo en un modelo de tipo Elman pero sustentado en memorias asociativas contexto-dependientes, que tienen mayor verosimilitud biológica que el tipo de red neural -el *backpropagation*- utilizado por el grupo de Hoffman (3). Una parte de estos resultados se obtuvieron en el marco de un trabajo de tesis desarrollado por Florencia

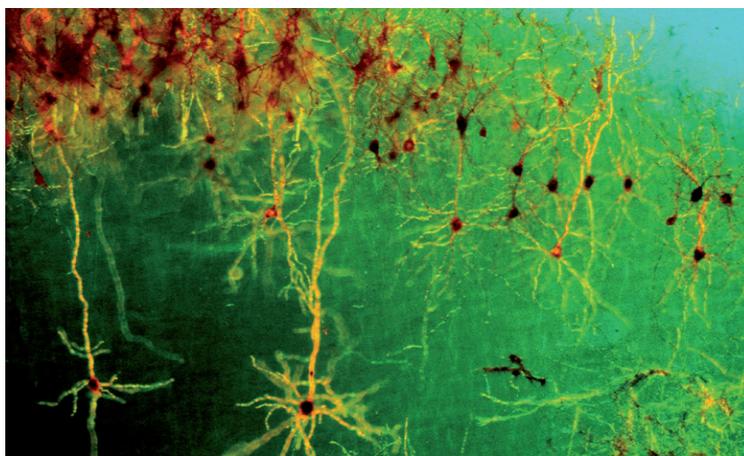
Reali (4). Utilizando este modelo se reprodujeron las condiciones de los experimentos del grupo de Hoffman, reencontrándose, cualitativamente, sus resultados, con algunas diferencias que se estudiaron. (5)

Variaciones en los modelos, así como las diferencias en los modos de producir los deterioros (por ejemplo eliminando selectivamente las conexiones sinápticas más tenues luego de realizado el aprendizaje -una especie de darwinismo neuronal- vs. la eliminación de neuronas de la memoria a corto plazo), pueden traducirse en sutiles diferencias de comportamiento que ayuden a probar distintos mecanismos que causan o desarrollan la enfermedad.

Asimismo, se pueden explorar con estos modelos las condiciones que favorecen la aparición de alucinaciones auditivas. Se observa, por ejemplo, que las distintas codificaciones utilizadas por los modelos, y por nuestro sistema nervioso, para representar las palabras del lenguaje pueden generar diferentes propensiones a presentar alucinaciones. Esto explica que, ante un mismo porcentaje de poda excesiva de sinapsis (que podría estar expresando una condición genética), la aparición o no de la enfermedad puede depender de las condiciones personales medioambientales a las que estuvo sometido el individuo, que están representadas en el modelo por las codificaciones neurales arbitrarias utilizadas durante el aprendizaje.

### Depresión mayor

La depresión es un trastorno común, recurrente o crónico, que tiene un amplio rango de severidad incluyendo el suicidio. Entre las características de un episodio de depresión mayor se encuentran la persistencia de un estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés y placer en las actividades, falta de atención, fatiga, autodesprecio o pensamientos suicidas y disturbios en la actividad psico-



Neuronas de la corteza cerebral - Imagen cortesía de T. Bonhoeffer / Max Planck Institute of Neurobiology / Alemania

motriz, el sueño y el apetito.

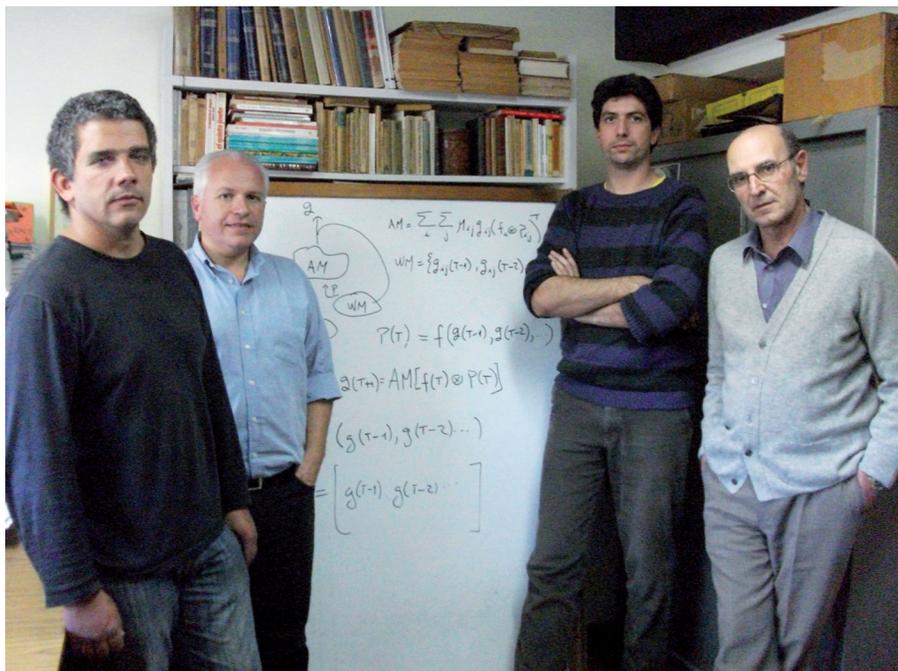
Si bien no han sido esclarecidos con exactitud los sustratos neurales de este trastorno, en los últimos años se ha prestado especial atención al rol que pudiera jugar la alteración de un sector de la corteza cerebral llamado hipocampo. Tanto los estudios anatómicos como los funcionales, realizados en pacientes que presentan depresión mayor, muestran consistentemente porcentajes del 8 al 20% de atrofia del hipocampo (6). La correlación de los niveles de atrofia con la progresión y la gravedad de la enfermedad es motivo de investigación, así como su participación en los mecanismos que la generan. Llamativamente, se ha encontrado

que uno de los efectos comprobados de los antidepresivos más utilizados es la intervención sobre la dinámica celular del hipocampo, revirtiendo la atrofia e incrementando el funcionamiento y supervivencia celular, actuando como neuroprotectores.

Las técnicas de imagenología funcional han permitido avanzar en la comprensión del procesamiento afectivo de la información por el cerebro, es decir en la identificación de las estructuras neurales involucradas en el proceso que determina si una información es relevante para el individuo desde el punto de vista afectivo, personal. Según Joseph LeDoux (7) habría un procesamiento paralelo, pero interconectado, entre los aspectos semánticos, que establecen el significado de la información y los que establecen el valor afectivo de la información, estos últimos llevados a cabo parcialmente por los núcleos neurales llamados amígdalas, que están conectados con el hipocampo, de conocida vinculación con el procesamiento semántico.

## Atrofia de hipocampo

Greg Siegle desarrolló un modelo de red neural, basado en este procesamiento paralelo e interconectado de los aspectos semántico y afectivo de la información, logrando reproducir los tiempos de reacción de sujetos normales y de sujetos depresivos ante dos tareas de reconocimiento de palabras que exploran dichos procesamientos (8). El modelo reencuentra un enlentecimiento de la respuesta de pacientes deprimidos, así como ciertos desvíos característicos en cada una de las pruebas mencionadas, para distinto tipo de estímulos.



Juan Carlos Valle-Lisboa, Andrés Pomi, Álvaro Cabana y Eduardo Mizraji  
en la Sección Biofísica de la Facultad de Ciencias

Como dicho modelo involucra un módulo de procesamiento asignable al hipocampo, es posible utilizarlo para explorar el rol de la atrofia de hipocampo en la depresión. En un trabajo de tesis de maestría (9) realizada en nuestro grupo, Victoria Gradin (10) mostró que en el marco de estos modelos la atrofia de hipocampo juega un rol en el origen y desarrollo de la depresión, especialmente en su mantenimiento, facilitando las recaídas de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. Esencialmente, el modelo muestra un efecto directo de la atrofia de hipocampo en las alteraciones cognitivas que se han descrito recientemente como acompañantes de la depresión, y un efecto indirecto -por medio de interconexiones sinápticas- sobre los aspectos de procesamiento afectivo.

El modelo neural permite asimismo simular el efecto de una psicoterapia cognitiva y de los psicofármacos antidepresivos sobre la atrofia de hipocampo. De estas simulaciones (11) se desprende que, en el modelo, la depresión sin atrofia de hipocampo puede ser revertida por el solo tratamiento psicoterapéutico, tanto en la alteración del humor como en las alteraciones cognitivas. Pero en presencia de atrofia de hipocampo, que produce alteraciones en el procesamiento cognitivo per se, el modelo muestra que esas alteraciones pueden persistir aún con reversión clínica de la sintomatología afectiva a menos que se actúe concomitantemente sobre la atrofia, por ejemplo mediante antidepresivos.

La persistencia de niveles basales de atrofia por un tratamiento insuficiente o inefectivo explica en el modelo la conocida facilidad para experimentar recaídas, pero además sugiere un posible mecanismo de control clínico,

## Modelos de redes neurales cognitivas

mediante la estandarización de tests que monitoreen la alteración cognitiva, por ejemplo, los déficits en la memoria verbal o visual o episódica, como evaluación de la persistencia de la atrofia basal y de la efectividad terapéutica.

### Perspectiva

Con el progresivo esclarecimiento de las estructuras cerebrales involucradas en cada función cognitiva y el conocimiento de las conectividades entre estos distintos módulos funcionales, las redes neurales mencionadas, las "memorias asociativas", diseñadas para cada módulo y convenientemente interconectadas podrían reproducir fenomenológicamente la dinámica de la información en el cerebro. Entre los temas más desafiantes se encuentra, quizás, el logro de modelos neurales del procesamiento, comprensión y generación del lenguaje, tanto en situaciones normales como para el discurso patológico. Este es un tema activamente investigado a nivel mundial en la actualidad. Una tesis de maestría recién defendida por uno de nosotros, Álvaro Cabana (12), constituye uno de los primeros acercamientos nacionales al tema.

Una vez determinados los códigos neurales que utiliza cada zona cortical, así como detalles circuitales y neuroquímicos de cada una de estas zonas, se podrán construir redes neurales más realistas que no sólo reproduzcan la fenomenología del procesamiento de la información, sino que también proporcionen una comprensión a nivel mecánico, cerrando el "abismo" entre el nivel neurocelular y el cognitivo de forma definitiva. Cuánto falte para alcanzar este nivel explicativo no se sabe con certeza; ¿unas décadas? ¿un siglo? En todo caso, ya desde este nivel provisional, se puede seguir avanzando.

### Notas

- (1) Borges, J.L. (1960). *Del rigor en la ciencia*, en *El Hacedor*, Emecé Editores, BA.
- (2) Hoffman, R.E., McGlashan, T.H. (1997). *Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry* 154:1683-1689.
- (3) Reali, F. (2002). *Interacciones multiplicativas en modelos de redes neuronales: algunas aplicaciones en redes de procesamiento del lenguaje*. Tesis de Maestría PEDECIBA, Facultad de Ciencias, UR.
- (4) Florencia Reali es Lic. en Cs. Biológicas, UR., Magister en Cs. Biológicas, PEDECIBA-UR y PhD en Psychology, Cornell University.
- (5) Valle-Lisboa, J.C., Reali, F., Anastasia, H., Mizraji, E. (2005). *Elman topology with sigma-pi units: An application to the modeling of verbal hallucinations in schizophrenia*. *Neural Networks* 18:863-877.
- (6) Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M. (2004). *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. *American Journal of Psychiatry* 161:598-607.
- (7) LeDoux, J. (1996). *The emotional brain*. Simon & Schuster, NY.
- (8) Siegle, G.J. (1999). *A neural network model of attention biases in depression*. En: Reggia, J., Rupin, E. (Eds.) *Disorders of brain, behavior, and cognition: the neurocomputational perspective*. Elsevier, NY.
- (9) Gradin, V.B. (2007). *Aplicación de un modelo de red neuronal al estudio de los trastornos depresivos*. Tesis de Maestría PEDECIBA, Facultad de Ciencias, UR.
- (10) Victoria Gradin es Ing. Civil y Lic. en Física, por la UR y Magister en Cs. Biológicas, PEDECIBA-UR. Actualmente realiza un doctorado en la Univ. de Aberdeen, Escocia, en temas de imagenología funcional en enfermedades psiquiátricas.
- (11) Gradin, V.B., Pomi, A. (2008). *The role of hippocampal atrophy in depression: A neurocomputational approach*. *Journal of Biological Physics* 34:107-120.
- (12) Cabana, A. (2009) *Representación de la estructura del lenguaje escrito mediante grafos y espacios semánticos*. Tesis de Maestría, PEDECIBA, Facultad de Ciencias, UR.

\* Los autores conforman el Grupo de Modelización de Sistemas Cognitivos, en la Sección Biofísica de la Facultad de Ciencias (FCien), Universidad de la República (UR). Andrés Pomi es Doctor en Medicina (UR), Magister en Cs. Biológicas y Doctor en Ciencias (Biofísica) por el PEDECIBA-UR. Juan Carlos Valle-Lisboa es Licenciado en Bioquímica (FCien-UR), Magister en Cs. Biológicas y Doctor en Ciencias (Biofísica) por el PEDECIBA-UR. Eduardo Mizraji es Doctor en Medicina (UR) y obtuvo Diplôme d'Études Approfondies (DEA) en Matemáticas Aplicadas por la Universidad de Paris V. Álvaro Cabana es Licenciado en Cs. Biológicas (FCien-UR) y Magister en Cs. Biológicas por el PEDECIBA-UR. Actualmente es estudiante de doctorado del PEDECIBA.

#### Mundo:

1. m. Conjunto de todas las cosas creadas.

**mundo & conocimiento**

#### Conocimiento:

1. m. Acción y efecto de conocer.

Mirá todo lo que podés aprender con el paquete  
Mundo & Conocimiento de Montecable.



**MONTECABLE**  
Vos tenés el control. digital