

MECANISMO NEURONAL Durante tiempo, los investigadores creyeron que numerosas enfermedades neurológicas y psiquiátricas se debían a una escasa actividad cerebral. Pero, a menudo, ocurre justo lo contrario

Inhibición neuronal: cuando menos es más

TOBIAS BAST



EL AUTOR

Tobias Bast es profesor asociado de la Escuela de Psicología de la Universidad de Nottingham, donde investiga los mecanismos neuronales de las funciones cognitivas, entre ellas, la memoria y la atención.



En síntesis: Delicado equilibrio

1 A menudo se piensa que cuando un cerebro no funciona correctamente es porque existe un déficit en la actividad neuronal. La moda de la estimulación neuronal se fundamenta también en esta creencia.

2 Sin embargo, muchos trastornos de las funciones cognitivas se deben a una inhibición neuronal insuficiente y, por tanto, a una actividad desenfrenada de las neuronas.

3 Un fármaco antiepiléptico podría ayudar a normalizar la actividad de las neuronas en las áreas cerebrales afectadas y, de esa manera, contrarrestar el deterioro cognitivo.

Seguro que le habrá ocurrido alguna vez: alguien se le acerca y le saluda de manera cordial, pero usted no recuerda de quién se trata. Otra situación usual: intenta concentrarse en un artículo de periódico, pero sus pensamientos se dispersan cada dos por tres. Esas lagunas de memoria temporales y esos despistes ocasionales los solemos justificar con argumentos como «mi cerebro todavía está durmiendo» o «mis neuronas aún no se han puesto en marcha». Cuando nuestro cerebro deja de funcionar como nos gustaría, solemos pensar que trabaja al ralentí.

¿Sucede así realmente? Muchos investigadores supusieron durante largo tiempo que las alteraciones cognitivas, como los trastornos de la atención y de la memoria, obedecían a una actividad reducida de ciertas regiones cerebrales. Así pues, bastaría con estimular esas áreas para restablecer su función.

Sin embargo, estudios recientes con pacientes que sufrían enfermedades neurológicas y psiquiátricas revelan que a menudo sucede todo lo contrario: son los mecanismos de inhibición neuronal los que no operan de la manera correcta. Las neuronas se activan de forma descontrolada, sobre todo en centros cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo.

El hecho de que mucho no significa mejor lo ilustra el caso extremo de la crisis epiléptica. En esa situación acontece una descarga instantánea de muchísimas neuronas. Las consecuencias a veces resultan dramáticas: los músculos se contraen y algunas personas pierden incluso el conocimiento. Existe una serie de medicamentos antiepilépticos que previenen estas convulsiones. Cada tipo de fármaco actúa de distinta manera: unos potencian la interacción inhibitoria entre las neuronas para que no se propaguen sus impulsos eléctricos; otros debilitan la excitación neuronal bloqueando determinados canales de la membrana celular o impidiendo su apertura.

Los neurocientíficos se han dado cuenta de que la salud cerebral depende de una modulación refinada de la transmisión de las señales excitadoras e inhibitorias. Las neuronas se comunican entre sí a través de sustancias señalizadoras: los neurotransmisores. Estos se unen a los receptores de otra neurona y, a continuación, los iones transitan por los canales de la membrana de esa célula nerviosa, modificando su carga eléctrica. De ese

modo se genera el denominado potencial de acción que, a su vez, pone en marcha una onda excitadora que se transmite a nuevas neuronas a través de los neurotransmisores. La señal inhibitoria, mediada de ordinario por el mensajero ácido gamma-aminobutírico (GABA), altera el estado de carga de la membrana, con lo que dificulta que se desencadene un potencial de acción.

La inhibición neuronal no solo previene las crisis epilépticas, sino que también desempeña una misión clave en la actividad cerebral. Esta inhibición afina la reacción de las neuronas para que no descarguen sin control, sino que respondan de forma dosificada a estímulos muy concretos. Además, las células inhibitorias coordinan la actividad neuronal, tanto dentro de una región cerebral como entre áreas diferentes. Esto podría facilitar que esas neuronas se agrupen en fascículos y trabajen, de manera colectiva, en tareas específicas.

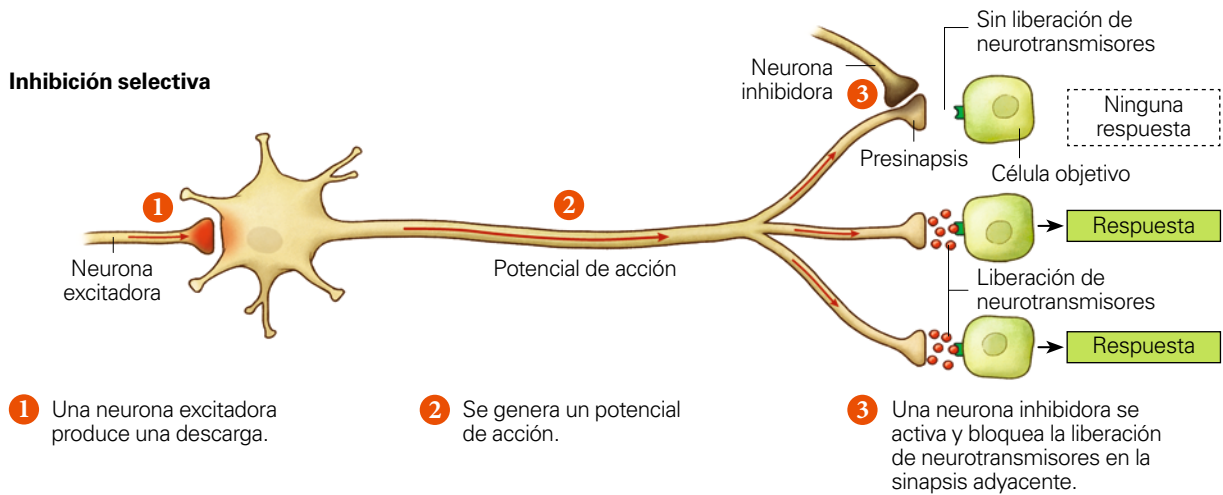
Neuronas desenfrenadas

Los experimentos con animales, así como los estudios del cerebro de personas fallecidas, revelan que este freno neuronal intrínseco no funciona correctamente en muchas enfermedades psiquiátricas y neurológicas (entre ellas, la esquizofrenia y el alzhéimer) ni durante el envejecimiento. Los científicos han detectado, entre otras características, un número menor de neuronas inhibitorias en la corteza prefrontal y en el hipocampo de esos cerebros. La corteza prefrontal ayuda a coordinar funciones cognitivas complejas y a centrar la atención, por ejemplo, en un libro, una película o una conversación. El hipocampo, en el lóbulo temporal, es un centro importante de la memoria. Nos permite, entre otras funciones, recordar acontecimientos y lugares cotidianos (como qué hicimos en nuestro último cumpleaños o dónde hemos aparcado el coche).

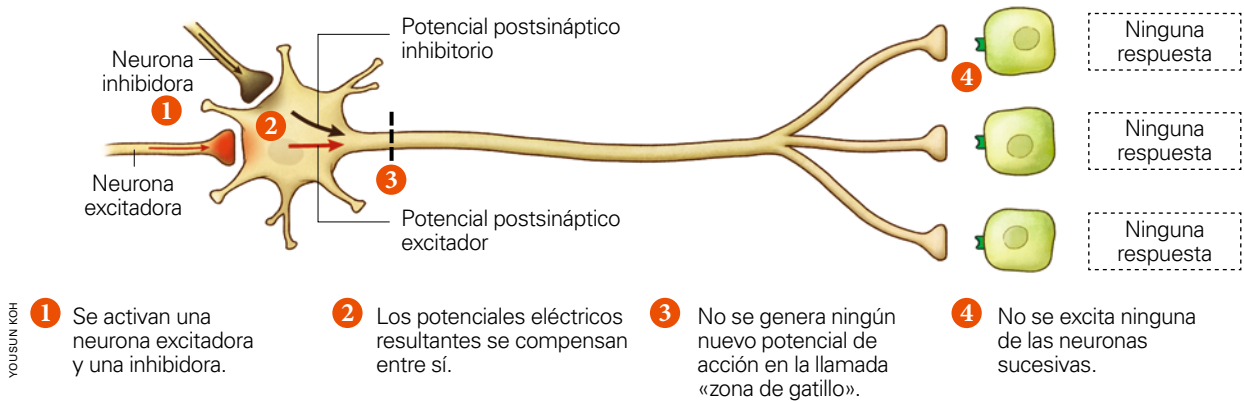
En 1992, Peter Liddle, psiquiatra emérito de la Universidad de Nottingham, y otros investigadores descubrieron que la esquizofrenia cursaba con una mayor actividad cerebral. Gracias a la tomografía por emisión de positrones (técnica de neuroimagen que muestra las regiones cerebrales que presentan un metabolismo acelerado), midieron la actividad cerebral de 30 pacientes con esquizofrenia. Comprobaron que el lóbulo temporal, en particular el hipocampo, se activaba más cuanto mayor era su pérdida de contacto con la realidad.

Cómo se inhiben las neuronas entre sí

Inhibición selectiva



Inhibición global



El sistema nervioso posee neuronas inhibitorias y excitadoras. Las primeras modifican el potencial eléctrico de las neuronas sucesivas, a las que a partir de ese momento les cuesta excitarse o dejan de hacerlo. Dependiendo de la relación que mantengan las neuronas entre sí, se producen efectos muy variados sobre el comportamiento de la red neuronal. En la inhibición selectiva (*arriba*), una neurona inhibidora se une al axón de una célula nerviosa presináptica. En este caso, se inhibe solo una célula objetivo. En cambio, en la inhibición global (*debajo*), ninguna de las neuronas sucesivas recibe señales.

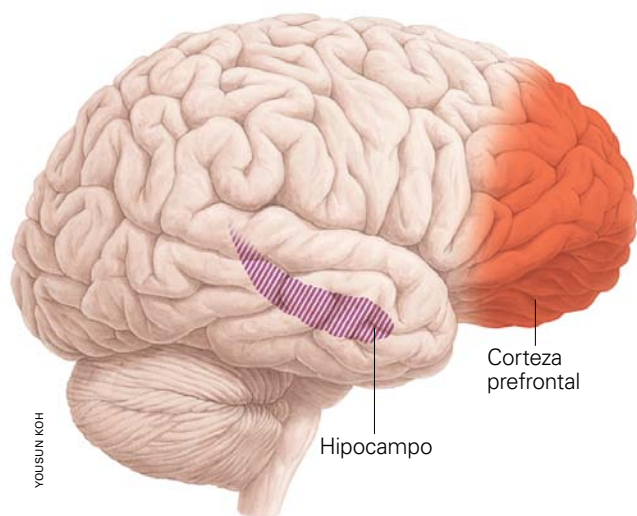
En los siguientes años, numerosos científicos confirmaron este hallazgo mediante exploraciones con técnicas de neuroimagen.

Desde principios del siglo XXI, en muchos estudios, incluidos los de la neurocientífica Reisa Sperling y su equipo de la Universidad Harvard, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer o una etapa precursora de esta demencia también muestran una mayor actividad en el hipocampo. Esta excitación exagerada podría resultar fatal para las neuronas, como descubrió en 2013 un grupo dirigido por Scott Schobel, de la Universidad de Columbia en Nueva York, en un estu-

dio con ratones: tras una descarga extraordinariamente intensa de las neuronas del hipocampo, muchas de esas células murieron; también se redujo el tamaño de dicha región.

Durante mucho tiempo, numerosos investigadores creyeron que la actividad intensa de ciertas áreas de los pacientes se debía al intento del cerebro por compensar el declive cognitivo. Sin embargo, los estudios indican que los trastornos de atención y memoria se deben a una actividad descontrolada. Según esto, solo podemos concentrarnos en nuestros pensamientos cuando las células nerviosas específicas del lóbulo frontal responden a es-

Reacción cerebral en cadena



Numerosas enfermedades psiquiátricas se asocian con una inhibición neuronal insuficiente en la corteza prefrontal, así como en el hipocampo. Entre ellas se encuentran la esquizofrenia, el alzhéimer, el autismo, la depresión y el trastorno bipolar. Estas dos regiones del cerebro se comunican con muchas otras áreas que, en consecuencia, reciben una activación excesiva y dejan de funcionar correctamente.

tímulos muy concretos y no a otros de carácter irrelevante; o solo conservamos los contenidos de la memoria cuando el hipocampo reacciona a fragmentos específicos de los recuerdos. Si la inhibición neuronal deja de funcionar, las neuronas empiezan a responder a estímulos insignificantes. El resultado es que nos concentramos peor y recordamos menos.

En 2014, el psiquiatra Jason Tregellas y su equipo de la Universidad de Colorado en Denver realizaron pruebas de memoria y atención a pacientes con esquizofrenia. Observaron que cuanto mayor era la actividad del hipocampo, peores resultados obtenían los afectados.

Junto con mis colegas de la Universidad de Nottingham constatamos la existencia de un vínculo causal entre estos fenómenos a través de experimentos con ratas. Inyectamos en el cerebro de los animales una sustancia que bloqueaba los receptores del neurotransmisor inhibitorio GABA. En unos roedores nos centramos en la corteza prefrontal; en otros, en el hipocampo. A continuación, insertamos finos electrodos en el área cerebral que habíamos manipulado en cada caso, y medimos la actividad neuronal. La sustancia inyectada desinhibió las neuronas de ambas regiones, por lo que descargaron muchas más ráfagas (paquetes de descargas que se suceden con rapidez). Esas ráfagas desempeñan una misión

particular en la transmisión de las señales neuronales, ya que inducen una respuesta más fiable en las células receptoras que las descargas aisladas.

Marie Pezze, investigadora de nuestro equipo, descubrió que la inhibición reducida de la corteza prefrontal perturba la atención de las ratas. Situó a los animales frente a una pared con cinco agujeros. En cuanto uno de estos agujeros se iluminaba durante medio segundo, los roedores debían introducir la nariz en él. En recompensa a su respuesta inmediata recibían un terrón de azúcar. Los animales a los que se había desinhibido la corteza prefrontal cometieron más errores: o bien no reaccionaban a tiempo en el momento del destello, o bien introducían la nariz en un agujero equivocado.

Curiosamente, ciertas lesiones o la inhibición artificial de la corteza prefrontal (es decir, la manipulación contraria a la que habíamos llevado a cabo nosotros) ocasionaban trastornos de la atención similares. En lo que respecta a la actividad cerebral, algunas veces menos es más, aunque nunca debe ser demasiado reducida. Al parecer, la atención requiere una dosis de descarga específica.

Exceso de actividad perjudicial

También se requiere una exquisita modulación de la actividad neuronal para reconocer un lugar determinado. Cuando recorremos una ciudad desconocida y nos encontramos, de repente, en la estación a la que habíamos llegado dos horas antes, empiezan a activarse unas neuronas concretas del hipocampo, las llamadas neuronas de ubicación [véase «El GPS del cerebro», por May-Britt Moser y Edvard I. Moser; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, marzo de 2016]. Estas se excitan siempre en una determinada posición espacial, de manera que trazan un mapa neuronal del mundo exterior. Ahora bien, si se descontrolan algunas de esas neuronas a causa de una alteración de los mecanismos inhibidores, podríamos confundir los lugares.

En 2017, Stephanie McGarrity, científica de nuestro equipo, demostró este fenómeno en ratas. Introdujo a los animales en un recipiente con agua para que nadaran en busca de la plataforma que se ocultaba bajo la superficie. El juego se repitió durante varios días, pero cada día la plataforma se cambiaba de sitio. Es decir, los roedores debían prestar atención al nuevo lugar durante el primer recorrido del día (algo así como cuando hemos de recordar dónde hemos aparcado nuestro vehículo) para no tener que volverlo a buscar en los recorridos sucesivos. Alrededor del recipiente se dispusieron varias señales de orientación.

A las ratas cuyo hipocampo se había desinhibido previamente con bloqueadores de los receptores de GABA les costó mucho encontrar la nueva ubicación de la plataforma. Se comportaron igual que otros múridos a los que se les había destruido las neuronas del hipocampo con una toxina celular. Así pues, el exceso o el defecto de

actividad neuronal resultan igualmente funestos para la memoria de lugar.

Nos llamó la atención que los animales con un hipocampo desinhibido mostraran también problemas en el test de atención descrito anteriormente. Más teniendo en cuenta que esta área cerebral no contribuye por sí misma a la atención. De hecho, las lesiones en el hipocampo no afectan al rendimiento de los animales en esta y otras pruebas atencionales similares. Es posible que la actividad hipocampal excesiva interfiera con la de la corteza prefrontal durante el control de la atención. En última instancia, ambas regiones se encuentran estrechamente relacionadas.

Según averiguaron Stan Floresco y su equipo de la Universidad de la Columbia Británica en Vancouver, si las neuronas del lóbulo frontal descargan de forma desinhibida, además de la atención se alteran otras funciones cognitivas; entre ellas la memoria operativa, que nos permite recordar un número de teléfono durante un corto tiempo, por ejemplo. Asimismo, se resiente la flexibilidad mental, merced a la cual adaptamos nuestro comportamiento a situaciones nuevas (como cuando debemos conducir por la izquierda si estamos en Gran Bretaña).

Floresco y su grupo también descubrieron que la desinhibición de la corteza prefrontal modifica propiedades de la memoria de lugar, de las que no suele ocuparse esta región cerebral. Por lo tanto, cuando el lóbulo frontal descarga sin freno, también parece interferir en el hipocampo.

Pero ¿qué podemos hacer para evitar la desinhibición de las regiones cerebrales asociadas al envejecimiento y a las enfermedades neurológicas? Una posibilidad consiste en administrar medicamentos diseñados para el tratamiento de las crisis epilépticas. Por lo general, apenas

afectan a las descargas neuronales normales y, en cambio, amortiguan la hiperactividad cerebral patológica.

Un remedio para la desinhibición cerebral

La neurocientífica Michaela Gallagher y sus colaboradores de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore administraron el antiepiléptico levetiracetam a ratas viejas con problemas de memoria. La medicación normalizó la actividad neuronal del hipocampo y aumentó la memoria de los múridos. Los primeros resultados de una investigación con un pequeño grupo de personas mayores apuntan en esa misma dirección. En la actualidad, los científicos investigan en una muestra más grande de pacientes si este medicamento podría detener la pérdida de memoria en los estadios previos a la enfermedad de Alzheimer.

Una cosa sabemos con certeza: para mantener nuestras funciones cognitivas se precisa un equilibrio entre la actividad y la inhibición cerebral. Uno de los mayores retos de la investigación básica consiste en averiguar con detalle cómo la actividad neuronal de las diferentes regiones del cerebro regula la cognición y el comportamiento. Hasta la fecha, una de las herramientas más útiles para ello son los estudios de lesiones encefálicas y de inactivación cerebral. Sin embargo, algunas funciones del cerebro se alteran más a causa de una descarga neuronal desenfrenada en regiones concretas que por la reducción de la actividad de las neuronas.

Este dato reviste importancia para la mejora cognitiva, el aumento de la capacidad cognitiva a través de fármacos o con técnicas como la estimulación magnética transcranial. Potenciar la actividad cerebral, objetivo al que se han dedicado muchos esfuerzos, resultará muy poco útil en este sentido. Como tantas veces en la vida, la virtud se encuentra en el término medio. ★

PARA SABER MÁS

Too little and too much: Hypoactivation and disinhibition of medial prefrontal cortex cause attentional deficits. M. Pezze et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 34, 2014.

Cognitive deficits caused by prefrontal cortical and hippocampal neural disinhibition. T. Bast et al. en *British Journal of Pharmacology*, vol. 174, 2017.

Targeting neural hyperactivity as a treatment to stem progression of late-onset Alzheimer's disease. R. P. Haberman et al. en *Neurotherapeutics*, vol. 14, 2017.

Hippocampal neural disinhibition causes attentional and memory deficits. S. McGarrity et al. en *Cerebral Cortex*, vol. 27, 2017.

EN NUESTRO ARCHIVO

Sincronización y epilepsia: el bueno, el malo y el patológico. Liset Menéndez de la Prida en *MyC* n.º 33, 2008.

La intrincada red de la memoria. Alcino J. Silva en *IyC*, septiembre de 2017.

Los frenos del cerebro. Simon Makin en *IyC*, abril de 2018.