



— SIN LENTES —

## LA DISOCIACIÓN Y LOS RITMOS CEREBRALES

**Ahora se ha demostrado que la actividad rítmica de una sola capa de neuronas causa disociación, una experiencia que implica una sensación de desconexión del mundo circundante.**

El estado de disociación se describe comúnmente como sentirse separado de la realidad o tener una experiencia “fuera del cuerpo”. Este estado alterado de conciencia es a menudo informado por personas que tienen trastornos psiquiátricos que surgen de un trauma o abuso devastador. También es provocado por una clase de fármaco anestésico y puede ocurrir en la epilepsia. La base neurológica de la disociación ha sido un misterio, pero escribiendo

en *Nature*, Vesuna y col. <sup>(1)</sup> describen un ritmo cerebral localizado que subyace en este estado. Sus hallazgos tendrán implicaciones de gran alcance para la neurociencia.

Los autores registraron por primera vez la actividad neuronal de todo el cerebro en ratones utilizando una técnica llamada imágenes de calcio de campo amplio. Estudiaron los cambios en estos ritmos cerebrales en respuesta a una

variedad de fármacos que tienen propiedades sedantes, anestésicas o alucinógenas, incluidos tres que inducen la disociación: ketamina, fenciclidina (PCP) y dizocilpina (MK801).

Solo los fármacos disociativos produjeron fuertes oscilaciones en la actividad neuronal en una región del cerebro llamada corteza retrosplenial. Esta región es esencial para varias funciones cognitivas, incluida la memoria episódica y la navegación <sup>2</sup>. Las oscilaciones se produjeron a baja frecuencia, de aproximadamente 1-3 hercios. Por el contrario, los fármacos no disociativos como el anestésico propofol y el alucinógeno dietilamida del ácido lisérgico (LSD) no desencadenaron esta actividad rítmica retrosplenial.

Vesuna y col. examinó las células activas con más detalle utilizando un enfoque de alta resolución llamado imagen de dos fotones. Este análisis reveló que las oscilaciones estaban restringidas a las células de la capa 5 de la corteza retrosplenial. Luego, los autores registraron la actividad neuronal en múltiples regiones del cerebro. Normalmente, otras partes de la corteza y la subcorteza están funcionalmente conectadas a la actividad neuronal en la corteza retrosplenial; sin embargo, la ketamina provocó una desconexión, de modo que muchas de estas regiones del cerebro ya no se comunicaban con la corteza retrosplenial.

A continuación, los investigadores preguntaron si inducir el ritmo retrosplenial podría causar disociación. Hicieron uso de ratones en los que se modificaron células de capa 5 para expresar simultáneamente dos proteínas de canal iónico que son sensibles a la luz. La primera, la canalrodopsina-2, provoca excitación neuronal en respuesta a la luz azul. El segundo, eNpHR3.0, silencia las neuronas en respuesta a la luz amarilla. Iluminar las células con luz azul y amarilla alternadas para inducir un ritmo artificial de 2 Hz produjo comportamientos indicativos de un estado disociado, análogos a los provocados por la ketamina (Fig. 1a). Por ejemplo, los animales no saltaron ni se alejaron de las amenazas y no intentaron escapar cuando estaban suspendidos por la cola, sino que respondieron normalmente al dolor inducido por una placa calefactora.

Aunque la sensación permaneció intacta.

Luego, los autores eliminaron dos genes que codifican proteínas de canales iónicos en la corteza retrosplenial. El primer gen codifica un canal activado por la molécula neurotransmisora glutamato. El segundo codifica el 1 controlado por nucleótidos cíclicos activado por hiperpolarización (HCN1), un canal activado por cationes que a veces se denomina marcapasos, debido a su capacidad para producir actividad rítmica en el corazón y las neuronas. Vesuna y col. encontraron que el ritmo inducido por ketamina se redujo en ratones que carecen de cualquiera de los genes. Sin embargo, solo se necesitaba el canal HCN1 para que la ketamina provocara comportamientos similares a la disociación.

Vesuna y sus colegas registraron la actividad eléctrica de varias regiones del cerebro en una persona con epilepsia, a la que previamente se le habían implantado electrodos en el cráneo para localizar la actividad convulsiva. El individuo experimentó disociación antes del inicio de las convulsiones. Los autores encontraron que esta disociación se correlacionaba con un ritmo de 3 Hz en la corteza posteromedial profunda, una región del cerebro humano análoga a la corteza retrosplenial del ratón. Cuando el equipo estimuló eléctricamente la corteza posteromedial profunda durante un procedimiento de mapeo cerebral, la persona volvió a experimentar disociación.

El complejo estado de disociación solo puede ser descrito completamente por humanos, que pueden informar de su experiencia. Por ejemplo, se necesitaba un estudio en humanos para demostrar que las propiedades disociativas y analgésicas de la ketamina son independientes. En el futuro, los estudios que usan drogas disociativas en personas seguirán siendo de gran interés, por ejemplo, para revelar la conexión (si la hay) entre el ritmo cerebral informado por Vesuna et al. y las diversas propiedades deseables de la ketamina. Una mejor comprensión de cómo la ketamina altera los ritmos cerebrales y los estados de comportamiento asociados podría eventualmente conducir a terapias para las personas que experimentan dolor crónico, depresión y quizás trastornos disociativos.